

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
DES KOHLENHYDRAT- UND
FETTSTOFFWECHSELS NACH
FRUKTOSE- UND GLUKOSEBELASTUNGEN
BEI GESUNDEN UND LEBERCIRRHOSEN**

Elisabeth Dörfler

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0037

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Buchborn

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
DES KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELS
NACH FRUKTOSE- UND GLUKOSEBELASTUNGEN
BEI GESUNDEN UND LEBERCIRRHOSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Dörfler
aus Griesbach

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Kurt Kopetz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 2. 75



Meinen Eltern gewidmet

Verzeichnis der benutzten Abkürzungen

ATP	= Adenosintriphosphat
COA	= Coenzym A
Fr.	= Fruktose
FFS	= freie (nicht veresterte) Fettsäuren
Gl.	= Glukose
IMI	= Seruminsulin (immunologisch meßbares Insulin)
i.v.	= intravenös
LC	= Lebercirrhose, Patienten mit Lebercirrhose
N	= stoffwechselgesunde Normalpersonen
SG	= Serumglukose
SLC	= Shunt-operierte Lebercirrhose

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
B Methodik und Versuchsanordnung	9
C Eigene Ergebnisse	1 4
D Diskussion	3 9
E Zusammenfassung	5 1
F Literaturverzeichnis	5 4
G Tabellenanhang	nach Seite 61

A

E i n l e i t u n g

Zielsetzung der Arbeit:

In vorliegender Arbeit sollen unterschiedliche Wirkungen von Fruktose und Glukose nach intravenöser und oraler Belastung bei Patienten mit Lebercirrhose (LC) und bei stoffwechselgesunden Normalpersonen (N) untersucht und miteinander verglichen werden.

Stoffwechsel und Abbauwege der beiden Hexosen Fruktose und Glukose sind beim Gesunden und bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht und beschrieben worden. So soll hier als Beispiel einer gestörten Glukoseutilisation der Diabetes mellitus erwähnt werden; dieser tritt häufig auf, während die hereditäre Fruktoseintoleranz, bei der die Fruktoseverwertung gestört ist, nur eine geringe Verbreitung besitzt.

Im Mittelpunkt unserer Untersuchungen steht jedoch eine spezifische Organerkrankung, die Lebercirrhose (LC). Auf Genese und Krankheitsbild soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden; von Interesse sind hier die Verhaltensweisen von Glukose und Fruktose im Stoffwechsel des LC-Patienten, verglichen mit den Verhältnissen beim Gesunden. In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage nach der diätetischen und therapeutischen Wirkung von Fruktose und Glukose.

Glukose und Fruktose als Nahrungsmittel und Therapeutikum:

Glukose steht mengenmäßig an erster Stelle des mit der menschlichen Nahrung aufgenommenen Zuckers. Mit dem höheren Lebensstandard und dem damit einhergehenden Luxuskonsum steigt aber

in allen hochzivilisierten Ländern der Verbrauch an Rohrzucker beträchtlich an, sodaß damit auch der Fruktose allmählich eine wachsende Bedeutung als Nahrungsmittel zukommt.

In neuerer Zeit hat jedoch die Fruktose noch eine weitere, für den Mediziner wichtige Bedeutung als Diätetikum und Therapeutikum erlangt. Durch ihre zentrale Stellung im Leberstoffwechsel und ihre dabei allen anderen Zuckern überlegene Verwertbarkeit (44) bietet sich eine Anwendung von Fruktose gerade zur Therapie und Prophylaxe der Leberparenchymschädigung an. Dabei erweist sich Fruktose der Glukose überlegen, wie in verschiedenen Untersuchungen bewiesen werden konnte (44).

So läßt sich bei der Allylschädigung der Leber nachweisen, daß das Organ sowohl durch Glukose als auch durch Fruktose bis zu einem gewissen Grad gegen die Intoxikation geschützt ist.

Fruktose erweist sich jedoch in ihrer Wirkung der Glukose insofern überlegen, als sie nicht präventiv, sondern auch kurativ signifikant protektiv wirksam ist, während der Glukose kurativ keine entscheidende Wirkung zukommt. Allerdings ist die vorbeugende Wirkung der Fruktose von einer gleichzeitigen Zufuhr von Natriumchlorid abhängig. Die Verabreichung von reiner Fruchtzuckerlösung führt eher zu einer Vergrößerung der Leberschädigung (6). Fruktose hat jedoch nicht nur eine kurative Wirkung auf die Leber; sie nimmt auch in deren Stoffwechsel selbst eine wichtige Rolle ein. Es interessieren hier speziell die Verhältnisse bei der LC. Dabei weisen Fruktose und Glukose erhebliche Unterschiede in ihrem Umsatz auf.

Der Eintritt der Glukose in die Zelle -auch in die Leberzelle- ist insulinabhängig. Das Glukosemolekül benötigt für den Eintritt in die Zelle Insulin, um die Zellpermeabilität für Glukose zu erhöhen (7).

Der Eintritt von Fruktose in die Zelle ist dagegen nicht an die Anwesenheit von Insulin gebunden (56, 57, 58). Durch einen er-

höhten Insulinantagonismus bei der LC und eine damit verbundene Störung der Blutzuckerhomöostase ist dieser Schritt bei der LC gestört. Als Glukoseersatz müßte also bei der LC ein Zucker verwendet werden, dessen Eintritt in die Zelle weitgehend unabhängig von der Insulinwirkung erfolgt.

Bei der LC bietet sich damit ein weitgehender Ersatz der Glukose durch Fruktose an, da, wie erwähnt, der Stoffwechsel der Fruktose weitgehend insulinunabhängig verläuft. Im Gegensatz zur Glukose soll Insulin für den intrazellulären Eintritt und die Verwertung der Fruktose nicht benötigt werden, wie FROESCH am Fettgewebe nachweisen konnte (8).

Für eine insulinunabhängige Regulation des Fruktosestoffwechsels spricht auch, daß beim Diabetiker nach Gabe von Fruktose normale Fruktose- und Brenztraubensäurekonzentrationen gefunden wurden (30, 44).

Unabhängig davon ist die Frage, inwieweit Fruktose unter verschiedenen Bedingungen die Insulinsekretion des Menschen zu stimulieren vermag. Auf diese Fragestellung soll in dieser Arbeit noch besonders eingegangen werden.

Um die Stellung der Fruktose im Kohlenhydratstoffwechsel genau klären zu können, muß neben der Wechselwirkung zwischen Insulin und Fruktose auch die Beziehung zwischen Glukose und Fruktose untersucht werden.

Es wurde immer wieder diskutiert, ob ein direkter Weg von der Fruktose zur Glukose führt und welche Faktoren eine eventuell stattfindende Umwandlung beeinflussen könnten.

LEUTHARDT (30, 31) nimmt die Möglichkeit einer Umwandlung von Fruktose in Glukose als gegeben an, da bei Zufuhr von Fruktose in Leber und Muskel Glykogen in vermehrter Menge eingelagert wird, wie mit Hilfe von radioaktiv markierten C 14-Fruktosemolekülen festgestellt werden konnte. Die Umwandlung der Fruktose in Glukose erfolgt über C-3-Verbindungen; eine direkte Umwandlung ohne vorhergehende Aufspaltung in kleinere Bruchstücke findet also nicht statt.

Die sehr häufig zitierte Auffassung einer überwiegenden Umwandlung von Fruktose in Glukose in der Darmschleimhaut wird jedoch von MEHNERT (40) bestritten. Nach MILLER et al (41) beträgt der bei der Darmpassage in Glukose umgewandelte Anteil der Fruktose maximal 18 %, wie sich mit Hilfe des Lebervenenblutkatheters beim Menschen feststellen ließ. Neben der Möglichkeit einer Umwandlung von Fruktose in Glukose ist auch eine Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch die Fruktose in Betracht zu ziehen.

STUHLFAUTH (53 a) berichtet über einen "Sturz" der Blutglukose unter das Niveau des Ausgangswertes nach kurzdauernder intravenöser Gabe von 0,25 G/Fruktose/kg in einer 40 %igen Lösung. Die Wirkung der Fruktose auf den Spiegel der Blutglukose ist außerdem abhängig von der Zufuhr rate, wie ZÖLLNER et al (60) in Langzeitversuchen mit Fruktose zeigen konnte. Einem anfänglichen Anstieg der Blutglukose folgte ein Abfall auf das Niveau des Nüchternspiegels. Bei höheren Zufuhr rates sank der Glukosespiegel sogar noch etwas weiter ab. 30 min nach Beendigung der Infusion wird der Nüchternwert der Glukose im Blut noch nicht wieder erreicht, besonders deutlich bei Zufuhren über 1,5 g/kg/Std.

Es ist also festzuhalten:

1. In begrenztem Umfang wird beim Menschen Fruktose in Glukose umgewandelt.
2. Fruktose beeinflusst den Spiegel der Blutglukose in Abhängigkeit von der Zufuhr rate.

Fruktose und Glukose weisen außerdem eine unterschiedliche Organspezifität auf.

Nach VESTLING (40 a) wird die Fruktose in Organschnitten aus Leber sowie in Leberhomogenisaten etwa zehnmal schneller phosphoryliert als die Galaktose oder die Glukose. Die Glukose ist

dagegen das bevorzugte Substrat in der Peripherie. Muskulatur und Gehirn decken ihren Energiebedarf weitgehend durch die von der Glukose bereitgestellte Energie.

Es ist nun von Interesse, wie sich die geschädigte Leber, in unserem Falle die cirrhotisch geschädigte Leber, nach intravenöser und oraler Applikation der beiden Hexosen gegenüber dem gesunden, voll funktionsfähigen Organ bei gleichen Versuchsbedingungen verhält.

MICHEL et al (39) vermuten einen Verlust der für dieses Organ charakteristischen Stoffwechseleigenschaften in Abhängigkeit vom Ausmaß und der Schwere der strukturellen und funktionellen Schädigung. Dieselben Autoren nehmen auch an, daß die kranke Leber nach intravenöser Applikation von Fruktose qualitativ die gleichen Metaboliten aufweise wie die gesunde Leber und nur der Abbau der Fruktose bei der LC, verglichen mit den Verhältnissen beim Gesunden, verlangsamt (eventuell auch in geringerem Umfang) ablaufe.

Fruktose wird jedoch auch von der kranken Leber immer noch besser utlisiert als Glukose vom gesunden Organ.

Es bleibt zu erwägen, inwieweit sich das Verhalten von SG, IMI und FFS im Zusammenhang mit der LC verändert.

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit besteht in einer gesteigerten Aufnahme und Resorption von Fruktose bei LC-Patienten; es erscheint jedoch fraglich, ob diese größer als beim Gesunden ist.

Bei der LC ist die biologische Halbwertszeit der Glukose verlängert (6). Falls oral zugeführte Fruktose im Zuge der Resorption in Glukose umgewandelt wird, könnte der über längere Zeit erhöht bleibende Spiegel der Blutglukose zu der gefundenen verlängerten Überhöhung des IMI-Spiegels bei LC geführt haben (5).

Grundsätzlich ist zu diskutieren, inwieweit sich der Modus der Insulinsekretion beim Lebercirrhotiker von demjenigen des Leber-

gesunden unterscheidet und wenn ja, welche Unterschiede vorliegen. Außerdem soll speziell die Rolle der Fruktose bei der Insulinsekretion des Lebercirrhotikers abgeklärt werden.

CREUTZFELD et al (5) postulieren für Patienten mit LC einen signifikant niedrigeren Glukoseassimilationskoeffizienten als für Gesunde und eine signifikant herabgesetzte Insulinempfindlichkeit.

Resorption und gastrointestinale Effekte von Glukose und von Fruktose

Über die bevorzugte Stellung der Fruktose im Leberstoffwechsel und ihre Überlegenheit hierin gegenüber der Glukose wurde bereits berichtet.

Neben der Art des Zuckers hat auch die Art der Applikationsform, in der dieser verabreicht wird, Auswirkungen auf die Blutzuckerkonzentration in der Peripherie. Wie später noch diskutiert wird, bewirkt oral zugeführte Glukose beim Gesunden einen wesentlich höheren Anstieg des Seruminulins (IMI) als die gleiche Menge intravenös verabreichter Glukose.

Es ist nun von Bedeutung, welche Auswirkungen die Applikationsform von Fruktose auf die von uns untersuchten Metaboliten hat und welcher Anwendungsform der Vorzug zu geben sei, um optimale Effekte beim Gesunden und beim Leberkranken zu erzielen.

Am einfachsten ist es, die betreffende Hexose per os zuzuführen; dies entspricht außerdem den physiologischen Verhältnissen, bei denen der Zucker mit der normalen menschlichen Nahrung aufgenommen wird.

Durch den Vergleich mit der intravenösen Fruktose- und Glukosebelastung soll eine Aussage über die Auswirkungen der Intestinal-

passage von Fruktose und von Glukose auf die von uns untersuchten Spiegel von Blutglukose (SG), Seruminsulin (IMI) und freien (nicht veresterten) Fettsäuren (FFS) ermöglicht werden.

Über den Umfang und die Geschwindigkeit der Resorption von Glukose und von Fruktose haben u.a. MEHNERT et al (40) Untersuchungen mit der Doppelballonsonde durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß Glukose schneller resorbiert wird als Fruktose. Diese rasche Resorption der Glukose wird mit einer aktiven Leistung der Darmschleimhaut erklärt. Die gegenüber der Glukose verzögerte Resorption von Fruktose wurde nicht gedeutet (40, 41). Diese Verzögerung kann entweder durch die Fruktose selbst oder durch ein Stoffwechselprodukt der Fruktose bedingt sein.

Gedanklich sind die resorptionsbedingten Effekte von solchen zu trennen, die auf eine Stimulation gastrointestinaler Hormone zurückgeführt werden können. Mit unseren Untersuchungsmethoden ist es jedoch nicht möglich, eine derartige Unterscheidung zu treffen.

In erster Linie sind hier die gastrointestinalen Hormone Sekretin, Pankreozymin, Glukagon und wahrscheinlich auch Gastrin zu nennen, die, unabhängig von Plasma-Glukose-Spiegel, die Insulinsekretion anregen und so in den Stoffwechsel eingreifen (43).

Es ist also zu betonen, daß nicht nur die zugeführte Glukose an sich Wirkungen auf die Zuckerkonzentration in der Peripherie hat, sondern daß auch der Weg, auf dem die Glukose zugeführt wird, für die pankreatische Insulinstimulierung -und damit für den Blutglukosespiegel- von Bedeutung ist (40). Anfänglich wurden die unterschiedlichen Effekte parenteral und oral gegebener Glukose mit einer Beteiligung hepatischer Faktoren erklärt; diese Tendenz besteht heute nicht mehr. Bei Kranken mit portocavaler Anastomose wurden dieselben Unterschiede beobachtet.

PFEIFFER (48) wies 1965 eine direkte Stimulierung der Insulinsekretion durch gastrointestinale Hormone am in-vitro Präparat nach. Als Hypothese des Wirkungsmechanismus wurde eine kettenartige sukzessive Mobilisation der gastrointestinalen Hormone postuliert. UNGER (45).

Nach enteraler Aufnahme kohlenhydrathaltiger Nahrungsmittel tritt das aus der Darmwand stammende Enteroglukagon als d e r Vertreter der Glukagonfamilie in Erscheinung.

Die Verhaltensweisen folgender Parameter sollen untersucht und einander gegenübergestellt werden:

SG	IMI	FFS
----	-----	-----

2 Vergleichsgruppen:	LC	N
Nach Verabreichung von	Fructose	Glukose
bei unterschiedlichen Applikationsformen	intravenös	oral

B

Methodik und Versuchsanordnung

1. Auswahl und Zusammensetzung des Patientengutes

LC Patienten mit Lebercirrhose

N stoffwechselgesunde Normalpersonen

Die Belastungen mit Fruktose wurden bei zehn Patienten mit Lebercirrhose (LC) sowie bei zehn stoffwechselgesunden Normalpersonen (N) durchgeführt, somit also bei zwei gleich großen Kollektiven LC und N. Von den 10 Patienten mit LC waren 7 männlich, 3 weiblich; zur Zeit der Versuchsdurchführung lag das Alter der Patienten zwischen 30 und 68 Jahren. Patienten, bei denen ein Ascites vorlag, wurden erst einige Tage nach dessen Ausschwemmung herangezogen. In allen Fällen klinisch festgestellter LC war die Diagnose auch biotisch gesichert. Das Lebergewebe war bei den einzelnen Patienten jeweils in unterschiedlichem Ausmaß pathologisch verändert.

Unter denselben Versuchsbedingungen wie bei der LC-Gruppe wurden zum Vergleich zehn stoffwechselgesunde, normalgewichtige Männer im Alter von 25 - 40 Jahren ebenfalls mit Fruktose belastet. Als Kriterium einer normalen, nicht diabetischen Stoffwechsellaage galt ein KG über 1,2. Der KG wurde in einer der eigentlichen Versuchsreihe vorausgehenden, intravenös durchgeführten Glukosetoleranz numerisch ermittelt. Die Glukose wurde dabei in 50 %iger Lösung in einer Menge von 0,33 g/kg Körpergewicht innerhalb von 3 min in eine Cubitalvene injiziert. Die Blutentnahmen erfolgten nach den von CONARD (4) beschriebenen Bedingungen.

Patienten mit einem $KG < 1$ wurden in der Gruppe der Normalpersonen von vornherein von den Untersuchungen ausgeschlossen; ein KG

zwischen 1,0 und 1,2 war verdächtig auf eine diabetische Stoffwechsellage.

Die Einteilung der ermittelten KG-Werte ergab bei den zehn mit Fruktose belasteten LC-Patienten folgende Verteilung:

4 mit einem KG < 1 (erniedrigte Glukosetoleranz)

3 mit einem KG zwischen 1,0 und 1,2 (verdächtig auf eine diabetische Stoffwechsellage)

3 mit einem KG zwischen 1,4 und 2,0 (normal).

Eine Glukosetoleranz über 2,0 wurde bei einigen Normalpersonen, jedoch bei keinem LC-Patienten gefunden.

Sieben Patienten mit LC wurden zusätzlich noch mit oral verabreichter Glukose belastet; fünf Patienten aus dieser Gruppe auch mit Fruktose. Die mit Glukose und mit Fruktose belasteten LC-Kollektive sind also nicht völlig identisch.

2. Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung

Alle Untersuchungen führten wir am liegenden Patienten unter Grundumsatzbedingungen durch. Nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz und strenger Bettruhe wurde morgens eine Kanüle in eine Cubitalvene gelegt. Diese wurde mittels eines Mandrins verschlossen und blieb während der gesamten Versuchsdauer intravenös liegen. Unmittelbar nach Legen der Kanüle entnahmen wir aus einer gestauten Vene 8 - 10 ml Blut. Diesen Wert bezeichneten wir mit O_I .

30 min später wurde -ebenfalls noch vor der Belastung- der Wert O_{II} gewonnen. Zwischen O_I und O_{II} sollten sich eventuelle, durch das Legen der Kanüle und andere Versuchsvorbereitungen bedingte Nebeneffekte ausgleichen. BOGDANOFF und NICHOLS (60) sehen diese in einer kurzfristigen, "stressbedingten" Stimulierung von Katecholaminen und Kortikoiden, die ihrerseits wieder eine Glukoseproduktion induzieren. Wir nehmen also an, daß der Wert O_{II} den physiologischen Nüchternverhältnissen wieder entspricht und betrachten ihn als den Ausgangswert.

Nach Entnahme des Wertes O_{II} erfolgte sofort die Belastung. Fruktose bzw. Glukose wurde in einer Menge von 0,33 g/kg Körpergewicht in 40 %iger Lösung in eine Cubitalvene injiziert. Bei oraler Applikation wurde die gleiche Menge Hexose in wenig Wasser aufgelöst dem Probanden in kleinen Schlucken zu trinken gegeben. Nach beiden Formen der Verabreichung war die Zufuhr der Hexose jeweils innerhalb von 3 min beendet. Zwischen den einzelnen Versuchen lagen stets einige Tage.

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 90 und 120 min nach beendeter Zufuhr. Die letzte Einnahme wurde also 2 Stunden nach beendeter Zufuhr vorgenommen.

Bei einigen Patienten trat als Nebeneffekt bei intravenöser Gabe von Fruktose bis etwa 15 min nach beendeter Zufuhr ein drückender Schmerz in der Sternalgegend auf, der von Schweißausbrüchen und Hitzegefühl begleitet war.

Unmittelbar nach Beendigung der Blutentnahme wurde die Serumglukose bestimmt. Das verbliebene Blut zentrifugierten wir sofort und froren das Serum für die weiteren Bestimmungen bei -20° portionsweise ein.

2. Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung

Alle Untersuchungen führten wir am liegenden Patienten unter Grundumsatzbedingungen durch. Nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz und strenger Bettruhe wurde morgens eine Kanüle in eine Cubitalvene gelegt. Diese wurde mittels eines Mandrins verschlossen und blieb während der gesamten Versuchsdauer intravenös liegen. Unmittelbar nach Legen der Kanüle entnahmen wir aus einer gestauten Vene 8 - 10 ml Blut. Diesen Wert bezeichneten wir mit O_I .

30 min später wurde -ebenfalls noch vor der Belastung- der Wert O_{II} gewonnen. Zwischen O_I und O_{II} sollten sich eventuelle, durch das Legen der Kanüle und andere Versuchsvorbereitungen bedingte Nebeneffekte ausgleichen. BOGDANOFF und NICHOLS (60) sehen diese in einer kurzfristigen, "stressbedingten" Stimulierung von Katecholaminen und Kortikoiden, die ihrerseits wieder eine Glukoseproduktion induzieren. Wir nehmen also an, daß der Wert O_{II} den physiologischen Nüchternverhältnissen wieder entspricht und betrachten ihn als den Ausgangswert.

Nach Entnahme des Wertes O_{II} erfolgte sofort die Belastung. Fruktose bzw. Glukose wurde in einer Menge von 0,33 g/kg Körpergewicht in 40 %iger Lösung in eine Cubitalvene injiziert. Bei oraler Applikation wurde die gleiche Menge Hexose in wenig Wasser aufgelöst dem Probanden in kleinen Schlucken zu trinken gegeben. Nach beiden Formen der Verabreichung war die Zufuhr der Hexose jeweils innerhalb von 3 min beendet. Zwischen den einzelnen Versuchen lagen stets einige Tage.

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 90 und 120 min nach beendeter Zufuhr. Die letzte Einnahme wurde also 2 Stunden nach beendeter Zufuhr vorgenommen.

Bei einigen Patienten trat als Nebeneffekt bei intravenöser Gabe von Fruktose bis etwa 15 min nach beendeter Zufuhr ein drückender Schmerz in der Sternalgegend auf, der von Schweißausbrüchen und Hitzegefühl begleitet war.

Unmittelbar nach Beendigung der Blutentnahme wurde die Serumglukose bestimmt. Das verbliebene Blut zentrifugierten wir sofort und froren das Serum für die weiteren Bestimmungen bei -20° portionsweise ein.

3. Bestimmungsmethoden

Untersucht wurden das Verhalten der Serumglukose (SG), des Seruminsulins (IMI) sowie der nicht veresterten (freien) Fettsäuren (FFS) im Serum nach intravenöser und oraler Zufuhr von Fruktose oder Glukose bei Patienten mit Lebercirrhose (LC) und bei stoffwechselgesunden Normalpersonen (N).

a) Bestimmung der Glukose im Serum

Die Bestimmung der Glukose im Serum führten wir nach der von KREUTZ (21) modifizierten GOD-Methode durch. Wir benutzten dabei die von der Fa. Boehringer entwickelte Kombinationspackung. Die Konzentrationen werden in mg% angegeben.

b) Insulinbestimmung

Aus einer Portion von etwa 0,5 ml separat sofort nach Versuchsende eingefrorenem Serum bestimmten wir Dreifachwerte von Insulin nach der von HALES und RANDLE (12) entwickelten Doppelantikörpermethode. Der Kit stammte von der Fa. Buchler-Amersham.

c) Bestimmung der FFS im Serum

Die Bestimmung der FFS im Serum führten wir nach der von HUGGET entwickelten und von KREUTZ modifizierten Methode durch (20). Die gemessenen Werte werden als $\mu\text{mol/l}$ angegeben.

d) Statistik

Berechnet wurden jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung des Mittelwertes sowie die Streuung (entnommen aus: Documenta Geigy, V. Auflage, S. 157).

C

Eigene Ergebnisse

I. Verhalten von SG, IMI und FFS bei LC nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

1. Serumglukosespiegel (SG) bei LC nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

a) SG bei LC nach Fruktose i.v.

Nach Fruktose i.v. erfolgt bei LC ein langsamer Anstieg der SG-Kurve mit Plateauphase bis zur 50. min. Der SG-Wert ist erstmals 15 min nach beendeter Zufuhr signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Zwischen der 40. und der 50. min steigt die SG-Kurve verhältnismäßig steil an, von der 50. min bis Versuchsende fällt sie dann ab, wobei die Abfallrate zwischen der 50. und der 60. min nach beendeter Zufuhr am größten ist. Bei Versuchsende ist die Serumglukosekonzentration gegenüber dem Ausgangswert noch signifikant erhöht.

b) SG bei LC nach Fruktose oral

Auch nach oraler Belastung mit Fruktose ist beim Lebercirrhotiker im Gegensatz zum Stoffwechselgesunden ein signifikanter Anstieg der SG zu verzeichnen. Es erfolgt ein treppenförmiger Anstieg der SG-Kurve bis zur 40. min, der erstmals 25 min nach der oralen Fruktosebelastung signifikant wird. Das Kurvenmaximum ist nach 40 min erreicht und liegt sogar etwas über der nach intravenöser Fruktosebelastung gemessenen SG-Konzentrationserhöhung. Vom Kurvenmaximum bis Versuchsende fällt die SG-Kurve nur geringfügig ab.

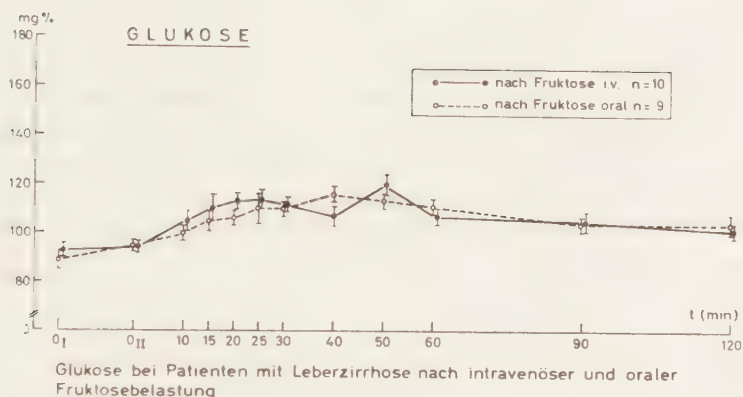


Abb. I-1, Tab. 1 und 2

Verhalten der Serumglukose des LC-Patienten nach intravenöser und oraler Belastung des Stoffwechsels mit Fruktose.

I. 2. Verhalten der Serumglukosespiegel (SG) bei stoffwechselgesunden Normalpersonen (N) nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

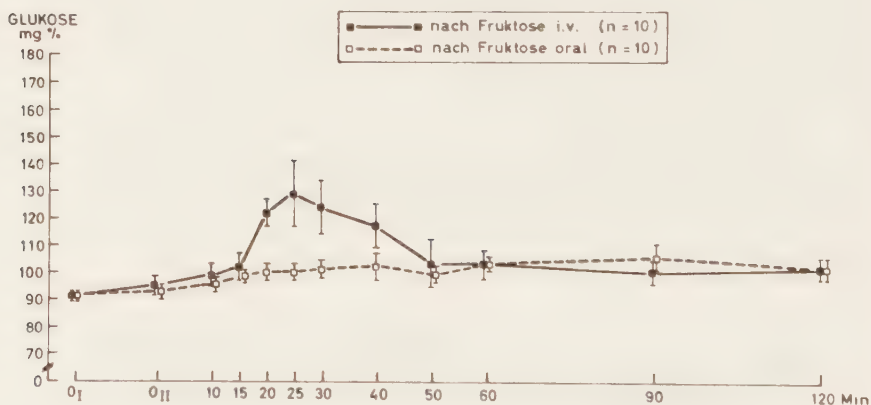
a) SG bei N nach Fruktose i.v.

Der Anstieg der Glukosekonzentration im venösen Blut setzt bei den N erst 15 min nach beendeter Zufuhr ein und dauert bis zur 25 min an; erst ab der 20. min ist der Anstieg signifikant. Von der 25. bis zur 50. min fällt die Kurve steil ab, der weitere Konzentrations-

abfall bis Versuchsende ist nur noch geringfügig. Der Endwert ist im Vergleich zum Ausgangswert noch signifikant erhöht.

b) SG bei N nach Fruktose oral

Wird dagegen die gleiche Menge an Fruktose oral zugeführt, so sind beim Stoffwechselgesunden -im Gegensatz zum LC-Patienten- nur sehr geringfügige Schwankungen der Glukose im venösen Blut nachzuweisen, die Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert sind nicht signifikant.



Glukose bei Normalpersonen nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung

Abb. I-2, Tab. 7,8

Verhalten der Serumglukose (SG) nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung beim Gesunden

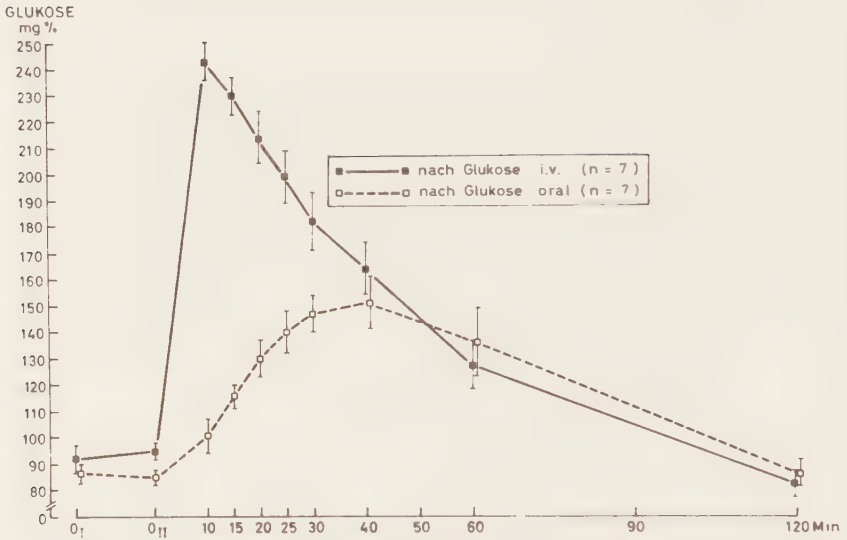
I. 3. Verhalten der Serumglukose bei LC nach intravenöser und oraler Glukosebelastung.

a) SG bei LC nach Glukose i.v.

Der Blutzucker steigt nach Zufuhr von Glukose steil bis zur 10. min an, danach sinkt die Glukosekonzentration im venösen Blut des LC-Patienten rasch ab. Die Kurve fällt steil ab bis zur 60. min nach beendeter Zufuhr; dieser Wert liegt noch signifikant über dem Bezugswert O_{II} . Bis Versuchsende sinkt die Kurve mit geringerer Abfallrate als bisher ab; bei Versuchsende liegt die SG-Konzentration sogar geringfügig unter dem Niveau des Ausgangswertes.

b) SG bei LC nach Glukose oral

Nach Glukose oral erscheint die maximale Glukosekonzentration im venösen Blut erst 40 min nach beendeter Zufuhr; sie liegt um fast 100 mg% unter der maximalen SG-Konzentration nach Glukose i.v. Da die Konzentrationszunahme in kleineren Raten erfolgt und der ab der 40. min einsetzende Konzentrationsabfall wesentlich geringer ist als nach Glukose i.v., zeigen beide Vergleichskurven ein sehr unterschiedliches Erscheinungsbild (s. Abb. I-3). Der Endwert liegt ebenfalls wieder im Bereich des Ausgangswertes, ist aber noch geringfügig erhöht.



Glukose bei Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

Abb. I-3, Tab. 13,14

Verhalten der Serumglukose bei LC nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

- I. 4. Verhalten der Serumglukose (SG) des Gesunden nach intravenöser und oraler (intraejunaler) Glukosebelastung
(nach Mc. INTYRE J. of Clin.End., 25; 1317 (1965))

a) SG bei N nach Glukose i.v.

Nach Glukose i.v. steigt die Blutzuckerkurve bei den N auf höhere Maxima an als bei den LC; der Anstieg dauert länger, bis zur 30. min nach Versuchsbeginn. Der dann einsetzende steile Abfall führt nach zwei Stunden etwa zum Ausgangswert.

b) SG bei N nach Glukoe oral (intraejunal)

(nach Mc. INTYRE (21), J. of Clin.End., 25; 1317 (1965))

Beim Gesunden bleibt der nach Glukose oral (intraejunal) gefundene SG-Anstieg weit unter den nach der intravenösen Glukosebelastung gemessenen Blutzuckerkonzentrationen. Zwei Stunden nach der intraejunalen Glukosebelastung liegt der SG-Spiegel unter dem Ausgangswert. Beim Gesunden erfolgt ein langsamer Anstieg bis zur 60. min. Insgesamt bleibt der Blutzuckeranstieg weit unter den Werten nach i.v.-Belastung.

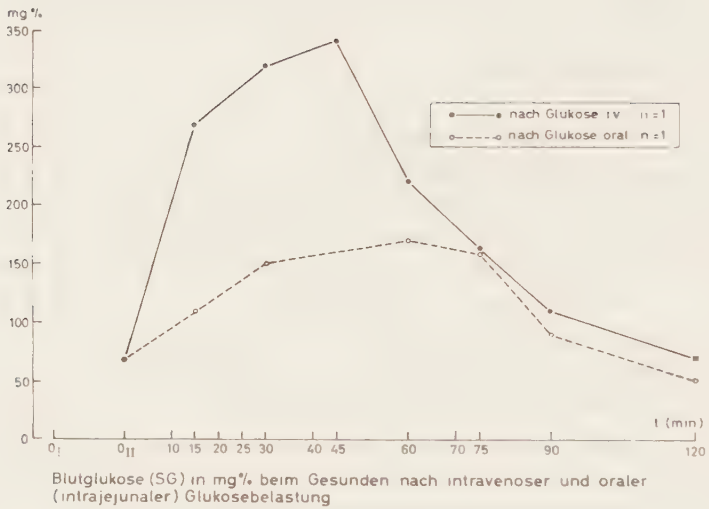


Abb. I-4

Verhalten der SG-Kurven bei N nach intravenöser und oraler (intrajejunal) Glukosebelastung.

II. 1. Verhalten des Seruminsulins (IMI) bei LC nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

a) IMI bei LC nach Fruktose i.v.

Die Insulinnüchternwerte sind bei den LC signifikant höher als bei den N. Nach Fruktose i.v. beginnt auch beim LC-Patienten ein sofortiger steiler Anstieg des IMI-Spiegels. Der 10 min-Wert liegt signifikant über dem Ausgangswert und stellt das Kurvenmaximum dar ($\Delta = 13.6 \text{ uE}$). Bis zur 50. min fällt die IMI-Kurve ab. Von der 50. min bis Versuchsende verändert sich die IMI-Kurve nur noch geringfügig. Der Endwert ist gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr signifikant erhöht.

b) IMI bei LC nach Fruktose oral

Der Anstieg der IMI-Konzentration erfolgt bei den LC-Patienten nach Fruktose oral langsamer als nach Fruktose i.v. Die Kurve steigt gleichförmig bis zu ihrem Maximum (bei 30') an, wobei die Erhöhung der IMI-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert ab der 20.min nach beendeter Zufuhr signifikant ist. Die Überhöhung der IMI-Werte dauert bei den LC-Patienten nach Fruktose oral länger an als nach Fruktose i.v. Der Endwert ist im Vergleich zum Ausgangswert noch etwas erhöht.

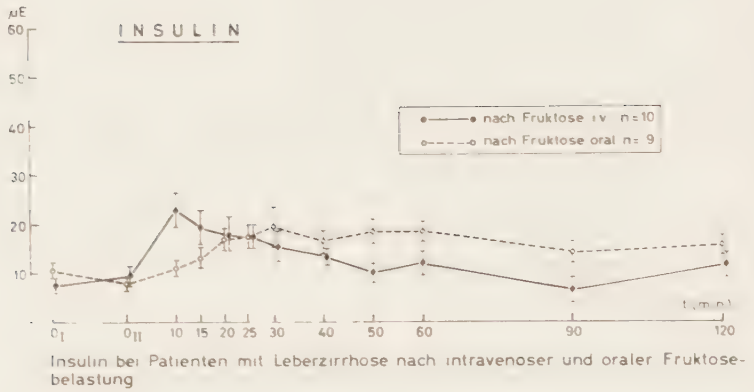


Abb. II-1, Tab. 3,4

Verhalten des IMI-Spiegels bei LC nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

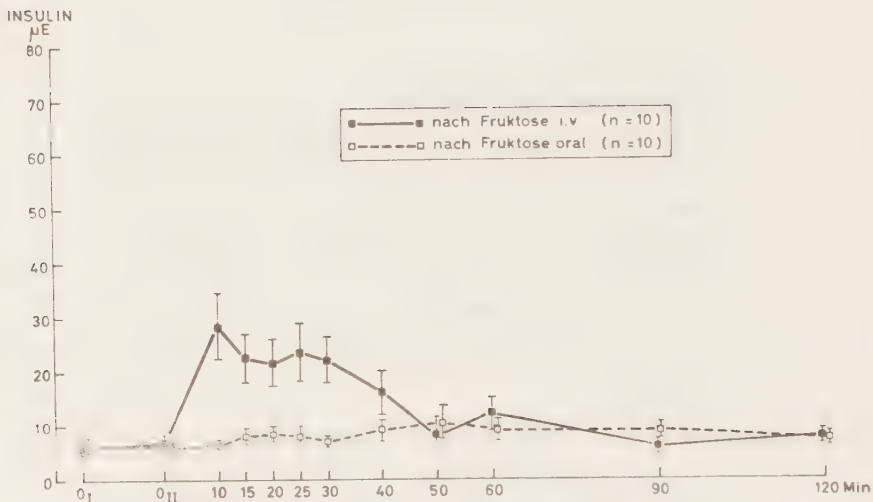
II. 2. Verhalten des Seruminsulinspiegels bei N nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

a) IMI bei N nach Fruktose i.v.

Nach Fruktose i.v. beginnt das IMI des Gesunden sofort signifikant anzusteigen; bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung ist die maximale IMI-Konzentration erreicht. Von der 10. bis zur 30. min zeigt die Kurve ein Plateau, um dann bis zur 50. min steil abzufallen. Es erfolgt dann ein deutlicher Wiederanstieg bis zum 60 min.-Wert, der aber nicht signifikant über dem Ausgangswert liegt. Bei Versuchsende sind die Ausgangsbedingungen des IMI wieder nahezu erreicht.

b) IMI bei N nach Fruktose oral

Während nach Fruktose i.v. beim Gesunden sehr auffällige IMI-Konzentrationsänderungen zu beobachten sind, hat oral verabreichte Fruktose keine signifikanten Veränderungen des IMI-Spiegels zur Folge.



Insulin bei Normalpersonen nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung

Abb. II-2, Tab. 9,10

Verhalten des Seruminsulinspiegels nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung bei Normalpersonen.

II. 3. Verhalten des Seruminsulins (IMI) bei LC nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

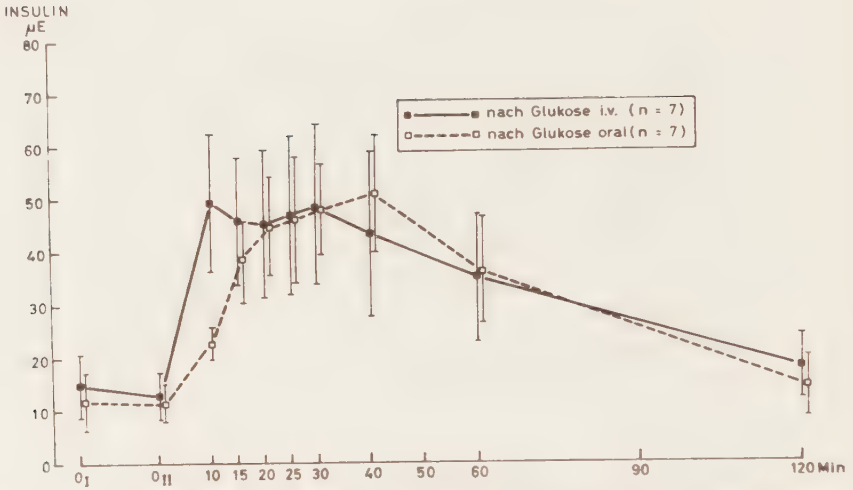
a) IMI bei LC nach Glukose i.v.

Intravenös verabreichte Glukose hat auch bei den LC ein sofortiges, steiles Ansteigen des Seruminsulinspiegels

zur Folge. Bereits bei der ersten Messung nach beendeter Zufuhr ($t = 10'$) ist die maximale Konzentrationserhöhung erreicht; dieser Wert liegt bei den LC wesentlich höher als nach der intravenösen Fruktosebelastung des Lebercirrhotikers. Von der 10. bis zur 30. min weist die IMI-Kurve des LC-Patienten nach Glukose i.v. ein Plateau auf, während nach Fruktose i.v. bei den LC-Patienten ein sofortiges Absinken des IMI-Spiegels zu beobachten ist. Von der 30. min bis Versuchsende fällt nach Glukose i.v. die IMI-Kurve gleichförmig ab, wobei jedoch der letzte gemessene Wert gegenüber O_{II} signifikant überhöht ist.

b) IMI bei LC nach Glukose oral

Auch nach Glukose oral steigen bei den LC die IMI-Konzentrationen sofort, wenn auch etwas weniger steil als nach Glukose i.v. an. Der Anstieg erfolgt kontinuierlich bis zum Kurvenmaximum bei $t = 40'$ an, wobei der Anstieg durch keine Plateauphase unterbrochen wird. Insgesamt erscheint die IMI-Ausschüttung nach Glukose i.v. und oral bei LC in ungefähr gleichem Umfang über auch ungefähr gleiche Zeit anzudauern.



Insulin bei Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

Abb. II-3, Tab. 15,16

Verhalten der Seruminsulinspiegel von Lebercirrhotikern nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

II. 4. Verhalten der Seruminsulinspiegel (IMI) des Gesunden nach intravenöser und oraler (intrajejunal) Glukosebelastung

Nach Mc. INTYRE, J. clin. Endocr. 25, 1317 (1965)

a) IMI bei N nach Glukose i.v.

Beim Gesunden ist nach intravenöser Glukosebelastung ein deutlicher, aber nicht sehr steiler Anstieg des Seruminsulins zu verzeichnen. Das Kurvenmaximum ist 30 min nach begonnener Glukosezufuhr erreicht. Von hier ab bis zur 60. min fällt die Kurve relativ flach ab; erst ab der 60. min ist der Abfall steiler. Der letzte gemessene Wert bei 90 min ist gegenüber dem Ausgangswert noch etwas erhöht.

b) IMI bei N nach Glukose oral (intrajejunal)

Nach intrajejunaler Glukosebelastung steigen die IMI-Kurven des Gesunden rasch steil auf hohe Werte an. Die Anstiegsrate beträgt etwa das Dreifache gegenüber derjenigen nach Glukose i.v.

Glukose oral provoziert demnach bei den N einen weit- aus höheren Insulinanstieg als Glukose i.v. Der Unterschied beider IMI-Kurven trat bei den LC nicht in Erscheinung. Zwischen der 45. und der 75. min befindet sich die IMI-Kurve bei Gesunden in einer Plateauphase; von hier ab fällt sie bis 120 min ab. Der letzte gemessene Wert liegt wieder im Bereich des Ausgangswertes.

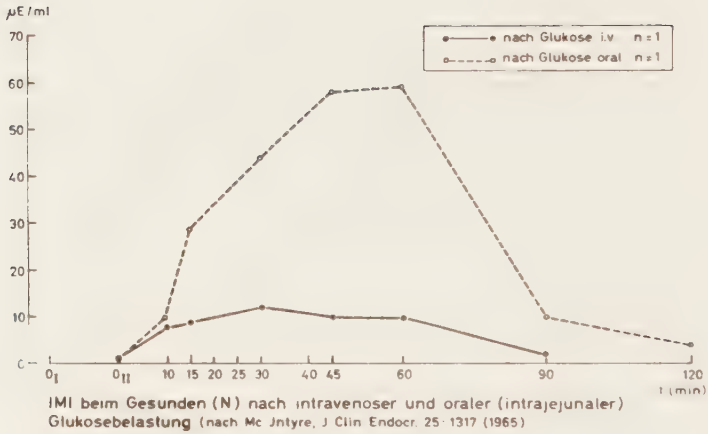


Abb. II-4

Verhalten des Seruminsulins bei Stoffwechselgesunden nach intravenöser und intrajejunaler Glukosebelastung.

(nach Mc. INTYRE, J. clin. Endocr. 25, 1317 (1965))

III. 1. Verhalten der FFS bei LC nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung.

a) FFS bei LC nach Fruktose i.v.

Die Nüchternwerte der FFS sind bei den LC gegenüber den N signifikant erhöht. Nach Fruktose i.v. fallen die FFS des LC-Patienten sofort steil bis zur 25. min nach beendeter Zufuhr ab. Dieser Wert liegt signifikant unter dem Ausgangswert und stellt den tiefsten Punkt der Kurve dar. Von der 25. min nach beendeter Zufuhr bis zum Versuchsende steigt die Kurve der FFS wieder an. Der Endwert liegt bereits wieder im Bereich des Ausgangswertes.

b) FFS bei LC nach Fruktose oral

Nach Fruktose oral erfolgt bei den LC im Gegensatz zur intravenösen Fruktosebelastung ein bis zur 15. min nach beendeter Zufuhr andauernder initialer, nicht signifikanter Anstieg der FFS im Serum. Erst dann erfolgt der Abfall der FFS, der dann aber bis zur 60. min andauert. Der 60 min.-Wert ist gegenüber dem Ausgangswert signifikant erniedrigt. Bis Versuchsende steigt die Kurve wieder stetig an; der Endwert ist zwar noch erniedrigt, liegt aber bereits im Bereich des Ausgangswertes.

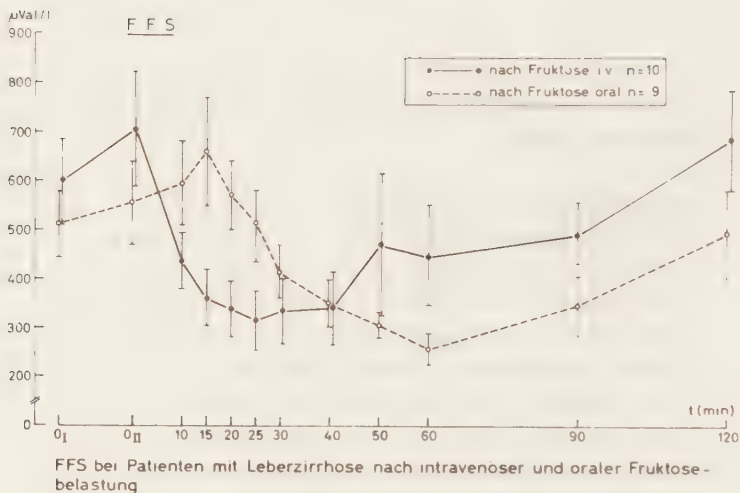


Abb. III-1, Tab.5,6

Vergleich der FFS bei IC nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung

III. 2. Verhalten der FFS des Gesunden (N) nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung

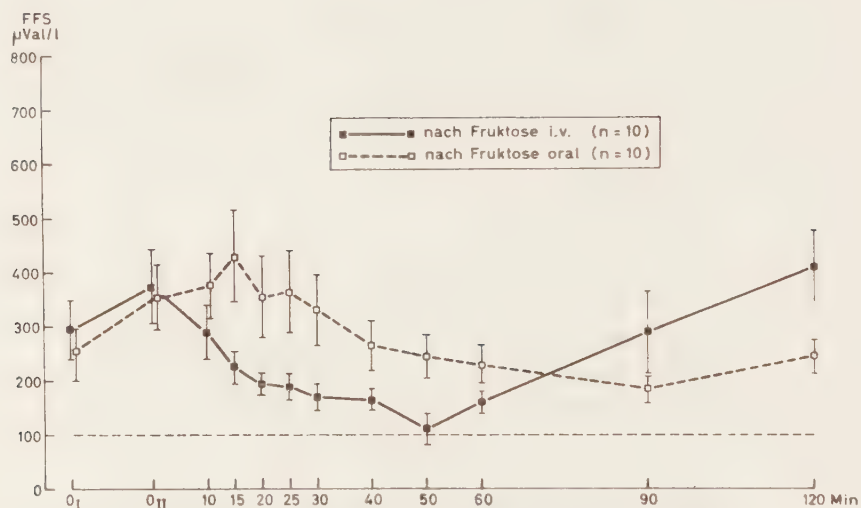
a) FFS bei N nach Fruktose i.v.

Nach intravenöser Belastung mit Fruktose fallen die FFS des Gesunden sofort steil bis zur 15. Minute ab, der Abfall der FFS dauert dann weiter bis zur 50. Min.

nach beendeter Zufuhr an. Der tiefste Wert der FFS-Konzentration ($t = 50'$) liegt signifikant unter dem Ausgangswert O_{II} . Von der 50. min bis Versuchsende steigt die Kurve geradlinig an. Der Endwert liegt wieder im Bereich des Ausgangswertes, ist aber noch etwas erhöht.

b) FFS bei N nach Fruktose oral

Nach Fruktose oral erfolgt auch bei den N ein bis zur 15. min nach beendeter Zufuhr andauernder initialer Anstieg der FFS. Der darauf einsetzende Abfall der FFS führt erst ab der 40. min zu einer signifikanten Konzentrationserniedrigung gegenüber dem Ausgangswert. Der tiefste Punkt der Kurve ist erst 90 min nach beendeter Zufuhr erreicht; von hier ab steigt dann die Kurve bis Versuchsende wieder geringfügig an. Der Endwert ist gegenüber dem Ausgangswert noch signifikant erniedrigt.



FFS bei Normalpersonen nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung

Abb. III-2, Tab. 11,12

Verhalten der freien Fettsäuren im Serum des Gesunden nach
intravenöser und oraler Belastung des Stoffwechsels mit Fruktose

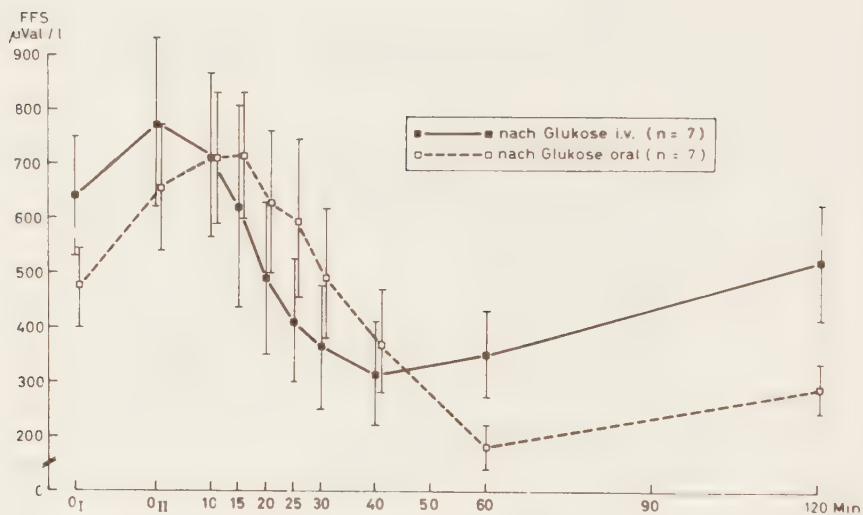
III. 3. Verhalten der freien Fettsäuren (FFS) bei Patienten mit LC nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

a) FFS bei LC nach Glukose i.v.

Nach Glukose i.v. fallen die FFS des LC-Patienten sofort nach beendeter Zufuhr ab. Der Abfall dauert bis zur 40. min an. Dieser Wert liegt signifikant unter dem Ausgangswert. Von hier an steigt die Kurve wieder geradlinig bis Versuchsende an. Der Endwert ist gegenüber dem Ausgangswert noch deutlich, aber nicht mehr signifikant erniedrigt.

b) FFS bei LC nach Glukose oral

Auch nach Glukose oral steigen bei LC die FFS zunächst an. Erst ab der 15. min nach beendeter Zufuhr fallen dann die FFS steil und geradlinig bis eine Stunde nach beendeter Zufuhr ab. Dieser Wert liegt signifikant unter dem Ausgangswert. Die Abfallrate der FFS ist bei den LC nach Glukose oral größer als nach Fruktose oral.

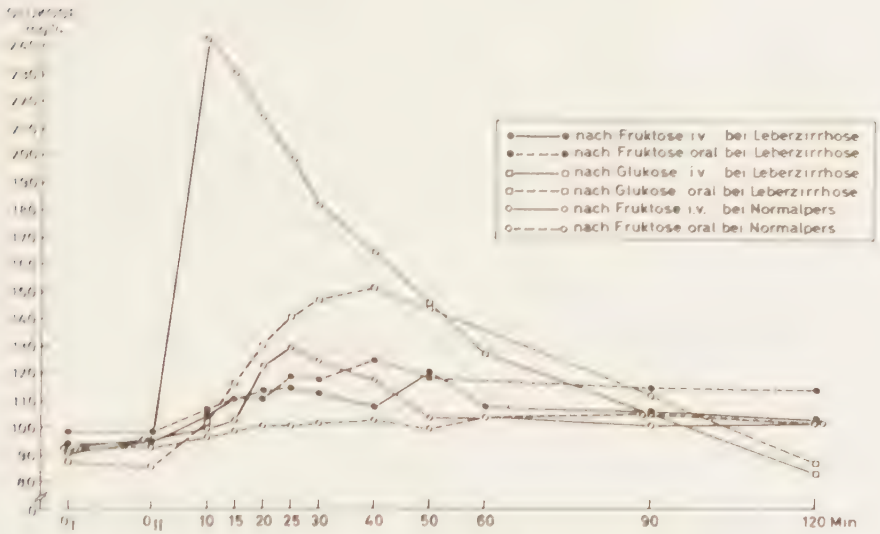


FFS bei Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

Abb. III-3, Tab. 17,18

Verhalten der FFS bei LC nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

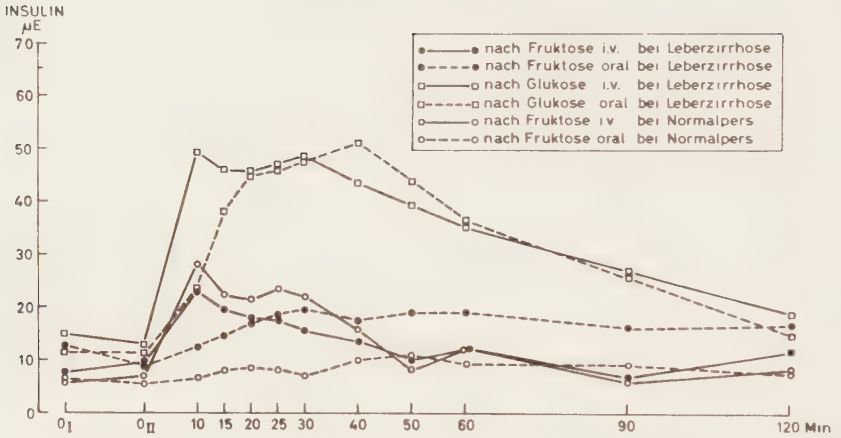
Verhalten von Serumglukose und Seruminulin bei LC und N
nach intravenöser und oraler Belastung mit Glukose und
Fructose



Glukose bei Patienten mit Leberzirrhose und bei Normalpersonen nach intravenöser und oraler Belastung mit Glukose und mit Fructose

Abb. I

Übersichtsbild der Glukosekurven

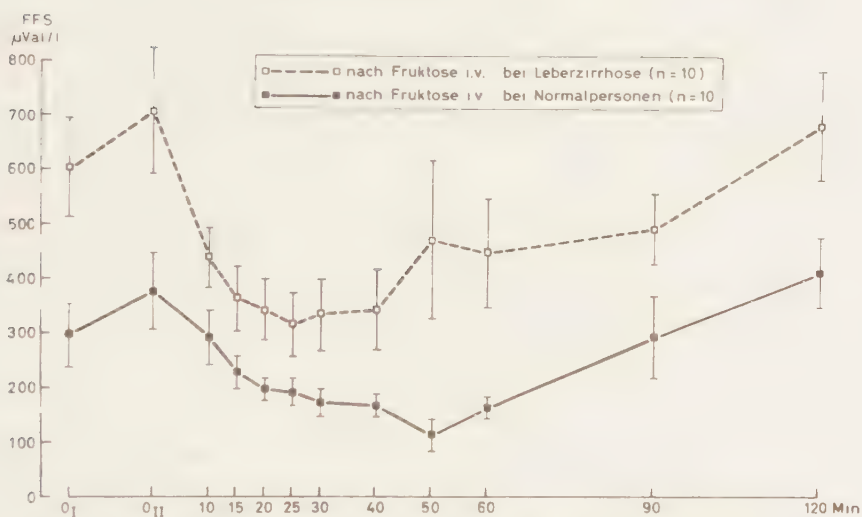


Insulin bei Patienten mit Leberzirrhose und bei Normalpersonen nach intravenöser und oraler Belastung mit Glukose und mit Fruktose

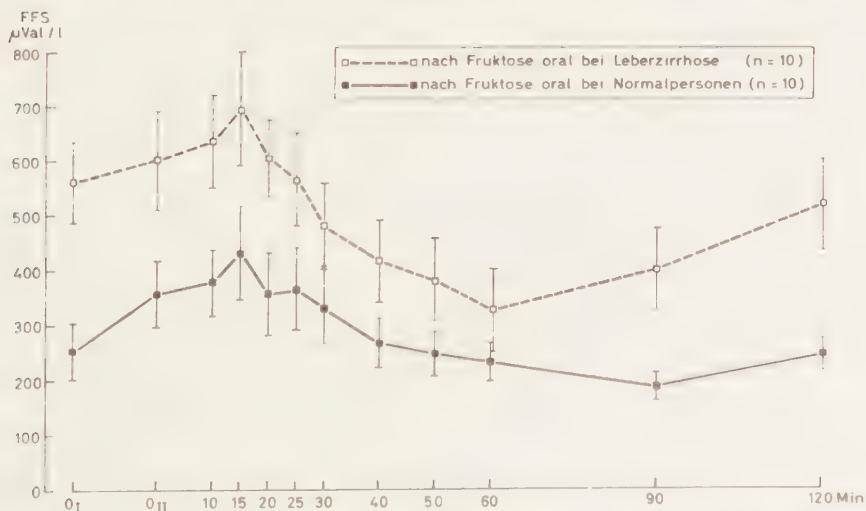
Abb. II

Übersichtsbild der Insulinkurven bei LC und N nach intra-
venöser und oraler Applikation von Glukose und von Frukto-
se

III. Verhalten der freien Fettsäuren im Serum von Stoffwechselgesunden (N) und Lebercirrhotikern (LC) nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung

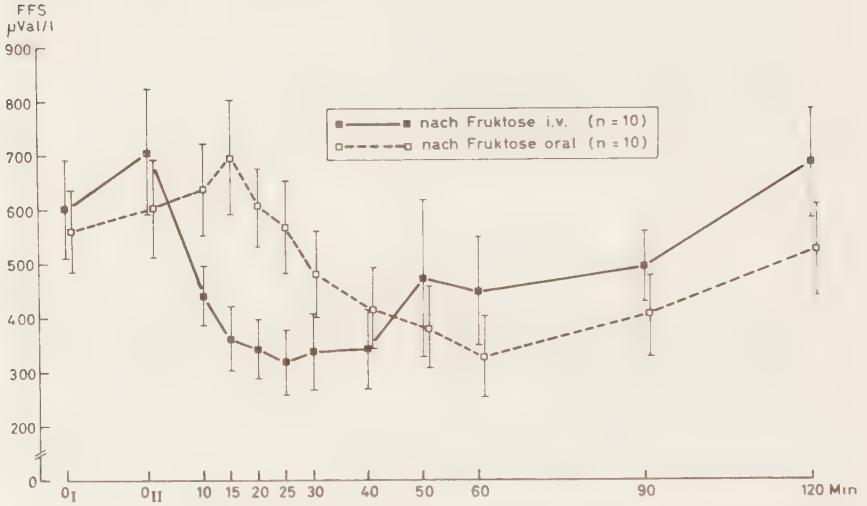


FFS bei Leberzirrhose und bei Normalpersonen nach intravenöser Fruktosebelastung

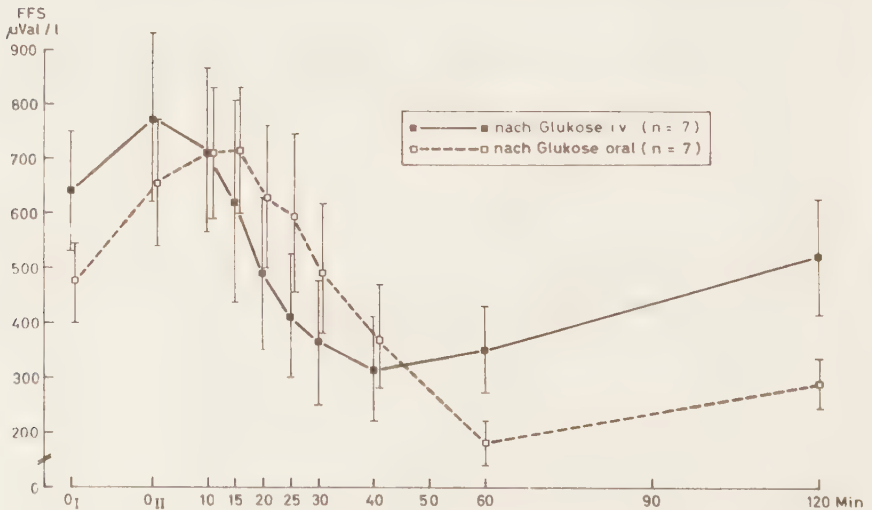


FFS bei Leberzirrhose und bei Normalpersonen nach oraler Fruktosebelastung

IV. Verhalten der FFS bei LC nach intravenöser und oraler Belastung mit Fruktose und mit Glukose



FFS bei Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser und oraler Fruktosebelastung



FFS bei Patienten mit Leberzirrhose nach intravenöser und oraler Glukosebelastung

D

Diskussion

D. 1. Die Auswirkungen von Fruktose und Glukose auf verschiedene
Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels des Gesunden und
des Lebercirrhotikers

I. Verhalten der Serumglukose (SG)

In beiden Vergleichsgruppen LC und N haben Fruktose und Glukose unterschiedliche Auswirkungen auf den Spiegel der Serumglukose. Nach Untersuchungen von PLETSCHER et al (44) war das Glykogenbildungsvermögen der Leber nach Laevulose deutlich größer als nach Glukose. Der raschere Umsatz der Fruktose -verglichen mit dem der Glukose- wurde bei Stoffwechselgesunden, beim Diabetiker und beim Leberkranken bestätigt (44). Selbst beim leberlosen Tier wird Fruktose rasch umgesetzt (44, 56, 58). Die unterschiedlichen Auswirkungen von Fruktose und von Glukose auf die Spiegel der Blutglukose bei LC und bei N können im wesentlichen auf eine höhere Umsatzrate der Fruktose zurückgeführt werden. Die in die Blutbahn verabreichte Fruktose steht demnach nur für eine relativ kurze Zeit zur Verfügung, innerhalb der eine Umwandlung in Glukose erfolgen kann. Durch die hohe Umsatzrate der Fruktose und ihre große Leberaffinität wird sie sehr rasch in den hepatischen Kreislauf eingeschleust und -nach vorheriger Aufspaltung in C-3-Verbindungen- anderen Synthesewegen zugeführt. So wird das steady state schnell zuungunsten der -durchaus möglichen- Umwandlung von Fruktose in Glukose verschoben. Damit können die nach den Fruktosebelastungen bei

LC und N niedrigeren SG-Kurven -verglichen mit denjenigen nach den Glukosebelastungen- erklärt werden. Eine weitere Interpretationsmöglichkeit der verschiedenen Auswirkungen von Fruktose und Glukose auf den SG-Spiegel ergibt sich durch die unterschiedliche Regulation des Eintritts beider Hexosen in die Zelle.

Für den Eintritt der Glukose in die Zelle ist die Anwesenheit von Insulin unerlässlich. Insulin erhöht die Permeabilität der Zellmembran für das Glukosemolekül und ermöglicht so den Eintritt der Glukose in die Zelle.

Der Eintritt der Fruktose verläuft dagegen weitgehend insulinunabhängig (56, 60), d.h. Fruktose kann auch bei Insulinmangel in die Zelle eintreten; sie wird auch vom pankreaslosen Tier verwertet (56). Somit gewinnt das Fruktosemolekül bei einem relativen Insulinmangel einen weiteren Vorsprung gegenüber dem Glukosemolekül, da sich ein Mangel an Insulin nur hemmend auf den Eintritt der Glukose in die Zelle, nicht aber auf den Eintritt der Fruktose auswirkt.

Besonderheiten im Verhalten der SG-Kurven beim Lebercirrhotiker

Fruktose wird auch von der geschädigten Leber gut verwertet (44), lediglich Ausmaß und Geschwindigkeit der Umwandlung parenteral zugeführter Fruktose ist in bestimmten Grenzen abhängig von einer voll erhaltenen Leberfunktion (41, 44).

Bei der LC treten im Laufe der Erkrankung verschiedene pathologische Veränderungen der Morphologie auf, die sich in Störungen der Leberfunktion und der Blutzuckerhomöosta-

se manifestieren (26). Auch bei der nichtoperierten LC besteht -wie bei der LC- nach Shuntoperation ein Shuntvolumen. Neben den Shunts führt die Umwandlung von einem offenen in einen geschlossenen Kreislauf zu einer Zunahme der hepatozellulären Insuffizienz und einer damit einhergehenden Störung der Blutzuckerhomöostase. Weiter sind dadurch sowohl die Aufnahme der FFS als auch der Abbau von Insulin gestört.

CREUTZFELDT et al (5) prägten den Begriff des "hepatogenen Diabetes". Die bei der LC gleichzeitig vorliegende Störung in der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels kann auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden:

1. Die gleiche Noxe, die die Schädigung der Leberzelle hervorgerufen hatte, kann auch für eine parallel dazu entstandene Pankreassklerose verantwortlich sein. Das typische Beispiel einer gleichzeitig vorliegenden Pankreas- und Lebercirrhose ist das Krankheitsbild der Hämochromatose. Diese Kombination zweier Organerkrankungen wurde jedoch in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Es wird also vorausgesetzt, daß die untersuchten LC ein ursprünglich voll funktionsfähiges Pankreas besaßen und das erst im Laufe der Erkrankung in seiner Funktionsfähigkeit beeinträchtigt wurde. Die erniedrigten KG-Werte bei LC sind auch bei funktionstüchtigem Pankreas erklärbar.
2. Die erwähnte, morphologisch bedingte Störung der Blutzuckerhomöostase hat bei den LC eine verlängerte Überhöhung des Serumglukosespiegels zur Folge. Dadurch werden die Inselzellen permanent zu einer vermehrten Insulinfreisetzung angeregt, wodurch das ur-

spränglich voll funktionstüchtige endokrine Pankreas des Lebercirrhotikers vorzeitig erschöpft werden kann.

3. Beim Lebercirrhotiker ist die Insulinwirkung vermindert (44). Auch aufgrund diese Hypothese ist die Schädigung des endokrinen Pankreas auf eine verlängerte Überhöhung des Serumglukosespiegels beim Lebercirrhotiker zurückzuführen.

Die herabgesetzte Insulinwirkung bei den LC geht mit einigen Besonderheiten im Fettstoffwechsel einher. Zwischen dem Stoffwechsel der FFS und der IMI bestehen antagonistische Wechselwirkungen, die später noch genauer diskutiert werden sollen (s. D-2)

II. Seruminulin Spiegel (IMI) bei LC und N

Die Insulin Nüchternwerte waren bei den LC bei nahezu gleichen Ausgangswerten der Serumglukose im Vergleich zu den N deutlich erhöht. Bei den LC mit einem deutlich reduzierten KG-Wert war die Überhöhung der Nüchternwerte bis auf eine Ausnahme stärker ausgeprägt als bei den LC mit normalem KG-Wert; dieser Befund ließ sich jedoch statistisch nicht sichern.

Um die nach oraler Applikation zusätzlich auftretenden Probleme, die mit der gastrointestinalen Passage verbunden sind, zunächst noch auszuklammern, soll vorerst nur die Wirkung von intravenös zugeführter Fruktose bzw. Glukose auf die Insulinsekretion des Menschen diskutiert werden.

Glukose und Fruktose i.v. haben bei LC und bei N einen sofortigen, steilen Insulinanstieg zur Folge. wobei nach Glukose i.v. in beiden Vergleichsgruppen LC und N signifikant höhere IMI-Maxima gefunden wurden als nach Fruktose i.v.

Weiter ist auffällig, daß die Maxima der IMI-Kurven nach Fruktose v o r denjenigen der Serumglukose lagen, während nach der Glukosebelastung IMI- und SG-Kurven ihre Maxima zum gleichen Zeitpunkt aufwiesen. Damit liegt die Schlußfolgerung nahe, daß Fruktose i.v. beim Gesunden und beim LC-Patienten eine d i r e k t e Stimulierung der Insulinsekretion zur Folge hat, daß also keine vorhergehende Umwandlung der Fruktose in Glukose erforderlich ist, um das endokrine Pankreas zur Insulinfreisetzung zu stimulieren.

Prinzipiell sind verschiedene Wirkungsmechanismen möglich, nach denen eine Insulinfreisetzung nach Fruktose erfolgen könnte:

1. Fruktose wird zunächst in Glukose umgewandelt:

Die Insulinfreisetzung würde nach dieser Hypothese dann letzten Endes aufgrund des überhöhten Spiegels der Serumglukose erfolgen, der die Insulinsekretion zur Folge hat. Damit

käme der Fruktose selbst keine Wirkung auf das endokrine Pankreas zu. So bestreiten FROESCH et al (9) einen direkten Effekt der Fruktose auf die Insulinfreisetzung des Menschen. Bei Kindern mit hereditärer Fruktoseintoleranz, bei der bekanntlich die Umwandlung von Fruktose in Glukose nicht oder doch nur in sehr geringem Umfang stattfinden kann, war nach Gabe von Fruktose kein Anstieg des Insulins im Serum zu verzeichnen. Beim Gesunden hatte die Verabreichung von Fruktose dagegen einen Anstieg des Seruminsulins zur Folge. Dieser Befund spricht gegen die direkte Stimulierung der Insulinfreisetzung nach Fruktose oder für die Annahme eines zusätzlichen Defektes in der fruktosestimulierten Insulinfreisetzung bei den Patienten mit einer hereditären Fruktoseintoleranz.

2. Fruktose regt direkt, d.h. ohne vorhergehende Umwandlung in Glukose die Insulinfreisetzung an:

Die Annahme einer direkten Stimulierung der Inselzellen zur Insulinfreisetzung nach Fruktose wird in der Literatur mehrfach -auch bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen- bestätigt (9, 56, 57), so wie TELIB (9) am isolierten Pankreasgewebe mehrerer Wirbeltiere eine Insulinfreisetzung nach Fruktose nach.

Mit unseren Untersuchungsmethoden ist es nicht möglich, die gefundenen Insulinanstiege eindeutig auf den ersten oder den zweiten diskutierten Wirkungsmechanismus zurückzuführen. Der IMI-Gipfel nach Fruktose, der vor dem Anstieg des IMI nach Glukose liegt, spricht nicht für die Insulinfreisetzung nach vorheriger Umwandlung in Glukose. Vor allem können hier keine Aussagen über die frühe Phase der Insulinsekretion nach Fruktose i.v. getroffen werden, da die erste Messung der IMI-Konzentration erst 10 min nach beendeter Zufuhr erfolgte. Bei oraler Zufuhr von Glukose und von Fruktose weisen auch die IMI-Kurven -wie die SG-Kurven der LC und N- einige Besonderheiten auf:

Nach Glukose oral sind beim Gesunden stärkere Anstiege der IMI-Konzentrationen als nach Glukose i.v. beschrieben, wohingegen die eigenen Untersuchungen nach Glukose oral bei den LC keine höheren IMI-Maxima ergaben als nach Glukose i.v.

Nach Fruktose oral dagegen war keine signifikante Insulinausschüttung beim Gesunden zu beobachten, während der Lebercirrhotiker auf orale Gaben von Fruktose mit einem zwar langsamen, aber deutlichen IMI-Anstieg reagierte.

Fruktose oral hat also signifikante Veränderungen im Serumglukose- und IMI-Spiegel des LC-Patienten, nicht aber des Gesunden zur Folge.

Die besondere Wirkung oral zugeführter Fruktose beim Lebercirrhotiker kann durch eine verstärkte Stimulierung von im einzelnen noch zu bestimmenden Faktoren im Intestinaltrakt des LC hervorgerufen sein, die ihrerseits wieder eine Erhöhung des IMI-Spiegels zur Folge haben.

(s. weiter auch Kap. D-III Auswirkungen der Applikationsform).

D. 3. Einfluß der Applikationsform (intravenös und oral) von Fruktose und von Glukose auf verschiedene Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels von Lebercirrhotikern und stoffwechselgesunden Normalpersonen.

=====

Bereits sehr früh wiesen BAYLISS und STARLING nach, daß die bei Glukosebelastungen gewählte Art der Applikationsform ebenfalls eine Bedeutung für die Blutzuckerkonzentration in der Peripherie besitzt. 1902 wurde das "Secretin" der Darmschleimhaut entdeckt und führte 1904 dazu, unter dem Begriff "Hormon" alle Substanzen mit hormonaler Aktivität zusammenzufassen.

Der Weg, auf dem Glukose zugeführt wird, ist für die Insulinsekretion von Bedeutung (46). Insulinwirkung und Immuninsulin stiegen nach oraler Gabe des Zuckers bei praktisch gleichartigen Blutzuckerspiegeln (7, 46) unverhältnismäßig stark im Vergleich zu den nach intravenöser Zuckerzufuhr erreichten Wert an.

Mehrere Hormone aus dem Intestinaltrakt kommen für die oben postulierte vermehrte Insulinfreisetzung in Frage: Sekretin, das von der Entdeckung her an erster Stelle stehen soll, bewirkte in Konzentrationen von 0,1 E/ml am Kaninchen- und Hundepankreas etwa die gleiche Anregung der Insulinsekretion wie eine optimale Konzentration von Glukose (4, 7, 46). Aber auch Pankreozymin, Glukagon sowie wahrscheinlich auch Gastrin regen, unabhängig vom Plasma-Glukosepiegel, die pankreatische Insulinsekretion an. Bereits 1928 hatte LA BARRE und ZUNZ (4, 7, 38, 39) beobachtet, daß der Blutzucker bei oraler Glukosezufuhr von einem gleich hohen Gipfel schneller abfiel als nach intravenöser. Die gleichen Autoren konnten auch durch i.v.-Injektion von Sekretin einen Blutzuckerabfall provozieren. Die anfängliche Tendenz, die

unterschiedlichen Effekte parenteral und oral ~~gegebener~~ Glukose mit einer Einschaltung hepatischer Faktoren zu erklären, besteht heute nicht mehr, da bei Kranken mit portocavalen Anastomosen dieselben Unterschiede beobachtet wurden.

Bei Anwendung der oralen Applikationsform sind einige Punkte zu diskutieren:

I. Die Resorption

- a) In welchem Umfang und wie schnell werden Glukose und Fruktose resorbiert?
- b) Wo findet die Resorption bevorzugt statt?
- c) Nach welchem Mechanismus erfolgt die Resorption?
- d) Werden Fruktose und Glukose unterschiedlich resorbiert?

II. Welche Umwandlungen und Veränderungen erfahren beide Hexosen während der Resorption?

III. Stimulation gastrointestinaler Hormone durch Fruktose und Glukose.

- a) Inwieweit werden durch die orale Applikation gastrointestinale Hormone stimuliert, die ihrerseits wieder einen eigenen, von der Art des Zuckers unabhängigen Effekt auf die von uns untersuchten Metaboliten hervorrufen?
- b) Wenn ja, bewirken Fruktose und Glukose eine unterschiedliche Stimulation gastrointestinaler Hormone?

IV. Sind die oben erwähnten Punkte bei LC und bei N verschieden?

I. Die Resorption

Die Resorption der Hexose nimmt eine gewisse Zeit in Anspruch; da der bevorzugte Ort der Zuckerresorption die Darmschleimhaut des oberen Dünndarms ist (37, 38), dürfte allein durch die Lokalisation des Resorptionsortes der Zeitfaktor eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Nach oraler Zufuhr tritt pro Zeiteinheit nur eine relativ geringe Menge an Glukose aus dem Darmlumen in die Blutbahnüber, die dann bereits wieder eine Insulinsekretion stimuliert, wodurch die im Blut kreisende Glukose sofort wieder reduziert wird. Somit konnte ein "steady state" zwischen der Zufuhr (aus der Resorption) und dem Abbau (Insulinwirkung) postuliert werden.

Ein gewisser Prozentsatz der oral verabreichten Fruktose oder Glukose wird unverändert, d.h. ohne durch die Darmschleimhaut aufgenommen zu werden, wieder ausgeschieden. Dieser Anteil ist individuell verschieden.

Glukose und Fruktose werden unterschiedlich schnell resorbiert (37, 38). MEHNERT (37) erklärt zusammen mit anderen Autoren die bekannt schnelle Resorption der Glukose, die derjenigen der Fruktose bei weitem überlegen ist, mit einer aktiven Leistung der Darmschleimhaut. Während also oral zugeführte Glukose rasch resorbiert und in das Stoffwechselgeschehen eingeschleust wird, gelangt auf die gleiche Weise verabreichte Fruktose nur in vergleichsweise kleinen Fraktionen in den hepatischen Kreislauf.

II. Umwandlungen und Veränderungen von Fruktose und Glukose während der Intestinalpassage

In engem Zusammenhang mit den Problemen der Resorption steht die Frage nach den Veränderungen, die beide Hexosen während der Intestinalpassage erfahren. Nach MILLER und Mitarb. (37, 38, 40) beträgt der während der Darmpassage in Glukose umgewandelte Anteil der Fruktose maximal 18 %, wie sich durch Untersuchungen am Menschen feststellen ließ. Der prozentuale Anteil der in Glu-

kose umgewandelten Fruktose ist stark spezieabhängig. Die immer noch zitierte Auffassung von einer überwiegenden Umwandlung von Fruktose in Glukose während der Darmpassage trifft für die Verhältnisse beim Menschen sicher nicht zu (38, 40). Eine Erklärung für das unterschiedliche Resorptionsverhalten von Glukose und von Fruktose konnten die oben zitierten Autoren nicht geben.

III. Unterschiedliche Stimulierung gastrointestinaler Hormone beim Gesunden und beim Lebercirrhotiker nach Glukose und nach Fruktose oral

Wie bereits erwähnt, ist auch der Weg, auf dem Glukose zugeführt wird, für die Blutzuckerkonzentration in der Peripherie von Bedeutung (21, 38). Oral zugeführte Glukose und Fruktose haben unterschiedliche Auswirkungen auf das Verhalten von Blutzucker und Seruminsulin (s. C-I und C-II). Mc. INTYRE (21) fand beim Gesunden nach intrajejunaler Glukosezufuhr einen sehr steilen Anstieg der IMI-Konzentration, der denjenigen nach parenteraler Zufuhr bei weitem übertraf. Gleichzeitig war die SG-Kurve des Gesunden nach Glukose oral im Vergleich zu den nach Glukose i.v. gemessenen SG-Konzentrationen signifikant niedriger. Der vermehrte Insulinanstieg nach Glukose oral ist damit nicht glukoseinduziert. Er ist vielmehr auf die Wirkung gastrointestinaler Hormone zurückzuführen, die nach oraler Gabe von Glukose beim Gesunden in großem Ausmaß freigesetzt werden.

CONARD (4) beschrieb ebenfalls beim Gesunden eine nach oraler Gabe des Zuckers unverhältnismäßig stärkere Insulinfreisetzung und Insulinwirkung als nach intravenöser Zufuhr bei praktisch gleichartigen Blutzuckerspiegeln.

Die eigenen Untersuchungen der LC ergaben nach Glukose oral keine höheren IMI-Anstiege als nach intravenöser Zufuhr von Glukose. Bei den N war die Erhöhung der IMI-Maxima nach Glukose oral auffällig gewesen. Dieser Befund läßt auf eine bei den LC im Ver-

gleich zu den N verminderte Stimulation zur Freisetzung oder einen veränderten Abbau gastrointestinaler Hormone nach oraler Glukosezufuhr schließen.

Fruktose oral hat -im Gegensatz zu Glukose oral- zwar bei den LC, nicht aber bei den N einen signifikanten Insulin- und Blutzuckeranstieg zur Folge (s. C-II-2 und C-II-3).

Es liegt somit die Vermutung nahe, daß orale Zufuhr von Fruktose besondere Metaboliten im Intestinaltrakt des Lebercirrhotikers freigesetzt, die ihrerseits wieder die Insulinausschüttung anregen.

Orale Zufuhr von Fruktose hat demnach signifikante Veränderungen der Blutzucker- und Seruminsulinkonzentrationen der LC, nicht aber der N zur Folge.

Die nach oraler Zufuhr bei LC zu beobachtende Erhöhung der Blutzucker- und Insulinwerte sollte bei der diätetischen Behandlung der Lebercirrhose berücksichtigt werden.

E

Zusammenfassung

Patienten mit Lebercirrhose (LC) und eine Vergleichsgruppe stoffwechselgesunder Normalpersonen (N) wurden jeweils mit Glukose und mit Fruktose intravenös und oral belastet und auf Veränderungen bestimmter Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels untersucht. Gemessen wurden jeweils die Konzentrationsänderungen von Serumglukose (SG), Seruminsulin (IMI) und freien Fettsäuren im Serum (FFS).

I. Kohlenhydratstoffwechsel

Nach intravenöser Applikation bewirken Glukose und Fruktose signifikante Anstiege von Serumglukose (SG) und Seruminsulin (IMI). Nach Glukose i.v. waren die SG- und IMI-Anstiege signifikant höher als nach Fruktose i.v.

Die nach Fruktose i.v. bei LC und N festgestellte Insulinfreisetzung kann theoretisch entweder auf die Fruktose selbst oder auf ein Umwandlungsprodukt der Fruktose zurückzuführen sein. Sie ist jedoch nicht Folge eines durch einen Fruktosemetaboliten induzierten Blutzuckeranstieges, da dieser in den Versuchen erst nach dem Insulinanstieg erfolgte.

Die nach oraler Verabreichung von Fruktose und Glukose gefundenen Verhaltensmuster von Serumglukose und Seruminsulin sind abhängig von der Art des verwendeten Zuckers (Fruktose oder Glukose) und von der untersuchten Vergleichsgruppe (LC oder N):

Nach oraler Zufuhr sind bei LC und N die SG-Anstiege im Vergleich zur parenteralen Glukosebelastung reduziert. Während jedoch bei den N der nach Glukose oral verminderte SG-

Anstieg mit einem Insulinanstieg einhergeht, der signifikant höher ist als der nach Glukose i.v., liegen bei den LC die IMI-Maxima nach Glukose i.v. und oral im gleichen Bereich. Glukose stimuliert demnach bei oraler Applikation bei LC und N die Sekretion gastrointestinaler Hormone; bei den N in stärkerem Ausmaß als bei den LC.

Nach Fruktose oral steigen dagegen nur die SG- und IMI des Lebercirrhotikers, nicht aber diejenigen des Stoffwechselgesunden signifikant an. Somit ist zu erwägen, ob bestimmte, nur im Intestinaltrakt des Lebercirrhotikers vorkommende Metaboliten, deren Freisetzung nach oraler Zufuhr von Fruktose erfolgt, für die bei den LC gefundenen IMI-Anstiege verantwortlich zu machen sind. Die Insulinfreisetzung verläuft demnach in Abhängigkeit von Art und Applikationsform des zugeführten Zuckers bei Gesunden und Lebercirrhotikern unterschiedlich. Eine weitere Klärung des Modus der Insulinsekretion des Lebercirrhotikers ist in diesem Zusammenhang nicht möglich.

II. Fettstoffwechsel

Glukose und Fruktose provozieren bei LC und bei N einen signifikanten Abfall der FFS. Bei oraler Verabreichung von Fruktose und von Glukose geht dem Abfall der FFS ein initialer, nicht signifikanter Anstieg voraus.

Zwischen dem Stoffwechsel der freien Fettsäuren und dem des Insulins bestehen antagonistische Wechselwirkungen. Damit können einige Besonderheiten im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der LC erklärt werden:

Bei den LC sind bei nahezu identischen Ausgangswerten der Serumglukose die IMI-Nüchternwerte deutlich und die FFS-Nüchternwerte gegenüber den N signifikant erhöht. Die FFS setzen die Insulinwirkung herab, sodaß eine Erhöhung der FFS eine Reduzierung der Insulinwirkung und damit eine Erhöhung des Serumglukosespiegels zur Folge hat. Die bei den LC überhöhten IMI-Nüchternwerte werden durch den Antagonismus der FFS kompensiert. Die Lebercirrhose geht demnach mit einer Störung des Kohlenhydrat- und des Fettstoffwechsels einher.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. BODE, Ch. und H. GOEBELL
zur Pathogenese der durch Alkohol induzierten Fetteinlagerungen in die Leber
Klin. Wochenschrift, 49, 1201 (1971)
2. BONDY, zit. bei MENDELOFF in
met. 2, 311 (1959)
3. BRODANOVA, M. und V. BRODAN
Metabolic Reflection of Fructose infusion in cirrhotic patients und the Effect of Tolbutamide.
Sbornik lekarsky 74 (1972)
4. CONARD, zit. bei CREUTZFELDT, W. in
Ärztliche Forschung 15, 252 (1961)
5. CREUTZFELDT, W.
Wechselseitige Beziehungen zwischen Leber und Diabetes mellitus.
Ärztliche Forschung 15, 252 (1961)
6. EGER, W.
Der Einfluß von Fruktose und Glukose auf die toxische Allylschädigung der Leber
Acta hepatol. Jg. 5, H. 1/2 (1965)
7. EIRICK, H.L., STIMMLER, C.H., HIAD jr. and Y. ARAL
Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration.
J. clin. Endocr. 24, 1076 (1964)

8. FAJANS, S. und J. CONN
An approach to the prediction of diabetes mellitus by
modification of the glucose tolerance test with corti-
sone.
Diab. 3, 296 (1954)
9. FROESCH, E.R. und A. PRADER
Insulin response to fructose and galactose.
Lancet I, 954 (1963)
10. GINSBERG, J. L.
Fruktosestoffwechsel des Fettgewebes.
Abbauege der Fruktose im epididymalen Fettgewebe der
Ratte.
Zeitschr. ges. exp. Med., Bd. 139, 101 (1965)
11. GROSS, G., BÜBER, V. und FELBER, J. P.
Blood glucose and insulin response by repeated stimula-
tion with secretin.
Diab. 6, 47 (1970)
12. HALES, C. N. and J. RANDLE
Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963)
13. v. HATTINGBERG, H.M., GLADTKE, E., und F.H. DOST
Deutsche med. Wochenschrift 95, 7: 349 (1970)
14. HEINZ, F. und J. JUNGHÄNEL
Metabolitmuster in der Rattenleber nach Fruktoseapplika-
tion.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 350, 866 (1969)

15. HEUCKENKAMP, P.U. und N. ZÖLLNER
The comparative Metabolism of Carbohydrates administered
intravenously.
Nutr.Metabol., Vol 14, Suppl. 58 (1972)

16. HEUCKENKAMP, P.U. und N. ZÖLLNER
Über das Verhalten von Galaktose, Glukose, Insulin und
der freien Fettsäuren im Plasma sowie der renalen Aus-
scheidung von Galaktose und Glukose während mehrstündi-
ger Galakoseinfusion beim Menschen.
Zeitsch. ges. exp. Med., 153, 136 (1970)

17. HINZ, M., KATSILAMBROS, N., SCHWEIZER, B., RAPTIS, S.
und PFEIFFER E.F.
Diab. 7,1 (1971)

18. HOLBROOKE, S., SELTER, F. et al.
J. of.clin. Invest. Vol. 46, No. 3 (1967)

19. HORECKER, B.L.
Stoffwechselwege der Kohlenhydrate. Ihre Regulierung
und Bedeutung.
Med. und Ernährung 10, 127 (1969)

20. HUGGET, A.S.G. and NIXON, D.A.
modifiziert von KREUTZ, Marburg
Enzymic Determination of Blood glucose.
Biochem. J. 66, 12 (1957)

21. Mc. INTYRE
J. of Clin. Endocrin. 25, 1317 (1965)

22. KAESS, H. und A. ZUCKERMANN
Die Einwirkung von Sekretin auf den Blutzucker und die
unveresterten Fettsäuren im Nüchternzustand und nach
parenteraler Glukosebelastung.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.
Wiesbaden, April 1967
zit. bei PFEIFFER in Klin.Wochenschr. 7, 46.Jg. 337
23. KESTON, A.
Abstract of Papers, 129 th Meetin Amer.chem.Soc. 31 c
1956
24. KIYASU, J.Y. and L. CHAIKOFF
J. of biol. Chem. 224, 935
25. KOPETZ, K.
Zur Pathogenese des hepatogenen Diabetes mellitus.
Klin. wochenschr. 21, 48 Jg., 1259 (1970)
26. KOPETZ, K. und P. WEHRMANN
Stoffwechseleränderungen nach Glukose- und Tolbutamid-
belastung
Deutsche med. Wochenschrift, 21, 48 Jg., 1265 (1970)
27. KUHFAHL, E.
Der Einfluß von Monosacchariden und Polyalkoholen auf
den Stoffwechsel unveresterter Fettsäuren des epidid-
ymalen Fettgewebes normaler und diabetischer Ratten
Acta biol. germ. 21, 711 (1968)
28. LACY, P.E.
The pancreatic β -cell.
New Engl.J.Med. 276, 187 (1967)

29. LANDAU, B. et al.
Quantitation of the pathways of fructose metabolism in
normal and fructose intolerant subjects.
J. Lab.Clin.Med. 608 (1971)
30. LEUTHARDT, F.
Der Stoffwechsel der Fruktose.
Schwz. med. Wochenschr. 17, 455 (1960)
31. LEUTHARDT, F. und E. TESTA
Helv. Chim Acta 23, 1919 (1950)
zit. bei PLETSCHER in Helv.Physiol.Acta 9, 46 - 54
32. LEVINE, R. und HUDDLESTON
Fed.Proc. 6, 151 (1947)
33. MADISON, L.L., UNGER, R.H., KAPLAN, N.
The relationship between the mechanism of action of
the sulfonylureas and the secretion of insulin into the
portal circulation
Ann. N.Y. Acad.Sci.74, 548 (1958)
34. MALHERBE, C., HELLER, F., DE CASPARD, M., DEHERTOG,
R. and HOET, J.J.
Coments 7, 535 (1960)
35. MARSHALL, M., SPRANDEL, U., SCHMIDT, G. und N. ZÖLLNER
Verhalten von Serumglukose und Insulin unter protrahier-
ten oralen Glukosegaben.
Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 77,
Bergmann, J.F., München 1971

36. MARUHAMA, Y., and J. MACDONALD
Some changes in the triglyceride metabolism of rats on
high fructose or glucose diets
Metabolism 21, 835 (1972)
37. MEHNERT, H.V. et al.
Zur parenteralen und oralen Applikation der Zucker-
austauschstoffe Fruktose, Sorbit und Xylit bei Dia-
betikern.
Med. und Ernährung II, 77 (1970)
38. MEHNERT, H., K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT, R.
Lausch und W. SETZ
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glukose,
Fruktose und Sorbit beim Menschen.
Klin. Wschr. 21, 37. Jg., 1138 (1959)
39. MICHEL, LAMPRECHT, GÖLDEL und ZIMMERMANN
Zur Wirkung von Fruktose und Glukose auf Kohlenhydrat-
metaboliten.
Hoppe-Seyler's Z. f. Physiol. Chem. 342, 140 (1965)
40. MILLER, M., J.W. CRAIG, W.R. DRUCKER and H. WOODWARD
Yale J. Biol. Med. 29, 335 (1956)
zit. bei MEHNERT in
Klin. Wschr. 21, 37. Jg. 1138 (1959)
41. MÜLLER, F., E. STRACK, T. LUTHER und K. BEYREISS
Die Kinetik des Fruktoseumsatzes in der Leber.
Verwertung von Fruktose in Leber und Körperperipherie
bei langdauerndem Angebot.
Ztschr. f.d. ges. exp. Med., 139, II-21 (1965)

42. MÜTING, D., L. LACKAS, H. REIKOWSKY und S. RICHMOND
Lebercirrhose und Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 33, 1433 (1966)
43. PFEIFFER, E. F. und S. RAPTIS
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin. Wschr. 7, 46. Jg. 337 (1968)
44. PLETSCHER, A., H. FAHRLÄNDER und H. STAUB
Fructoseumsatz bei Gesunden, Diabetikern und Leber-
kranken
Helv. Physiol. Acta 9, 46 (1951)
45. RABEN, DOLE und GORDON
zit. bei SCHWARTZ und KOPETZ in
Verh.Dtsch.Ges. f. inn. Med. 71, 762 (1965)
46. RAPTIS, S. et al.
Die Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin
beim Menschen.
Sixth congress intern. diabetes.
30. July - 4. Aug. 1967 Stockholm
47. ROMMEL, K., F. MELANI, H. BURKHARDT und K. GRIMMEL
Einfluß der Galaktose auf die Insulinsekretion des
Menschen.
Diab. 5, 309 (1969)
48. SAAMAN, N.A., D.B. STONE and R.D. ECKHARDT
Serum glukose, insulin and growth hormone in chronic
hepatic cirrhosis.
Arch. Intern. 124, 149 (1969)

46. SALOMON, L.L. and R. CRANE
J. biol. Chem. 210, 581 (1954)
zit. bei MÜLLER, F. in
Ztschr. f.d. ges. exp. Med. 139, 1 (1965)
50. SAMOLS, E. et al.
Promotion of insulin secretion by glucagon.
Lancet I, 415 (1965)
51. SCHMIDT, F.H.
Eine Methode zur Bestimmung der Glukose im Blut.
Intern. 4, 554 (1963)
52. SCHWARZ, K. und K. KOPETZ
Zur Frage der Fettmobilisation durch Hormone.
Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 71, 762 (1965)
53. STEINBERG, T., R.L. POUCHER, R.K. SARIN, R.B. REES and
G. GWINUP
orale D-Ribose Verabreichung bei Diabetes mellitus
Diab. 19, 11 (1970)
54. STRACK, E., F. MÜLLER, K. BEYREISS und T. LUTHER
Die Kinetik des Fruktoseumsatzes in der Leber.
Eigenschaften der Umsatzregelung.
Ztschr. d.d. ges. exp. Med. 139, 11 (1965)
55. SUSSMANN, K.E. and G.D. VAUGHAN
Insulin release after ACTH, Glucagon and adenosin-3-5
phosphate (cyclic AMP) in the perfused rat pancreas.
Diab. 16, 449 (1967)

56. TELIB, M.
Der Einfluß von Monosacchariden und Hormonen auf
die Insulinsekretion verschiedener Wirbeltiere.
Dissert. 1967 (Frankfurt/Main)
57. TOPPING, D.L. and MAYES, P.A.
The immediate Effects of Insulin and Fructose on the
perfused Liver.
Biochem. J. 126, 295 (1972)
58. WEICHSELBAUM, Th., MARGRAF, T., HARRY, W. and R.
ELMAN
Metabolism of intravenously infused fructose in man.
J. Lab. Clin. Med. 38, 434 (1960)
59. WOLF, H.P., QUEISSER, W. und K. BECK
Der initiale Phosphatabfall im Serum von Gesunden
und Leberkranken nach intravenöser Verabreichung
von Hexosen und Zuckeralkoholen.
Klin. Wschr. 47, 1084 (1960)
60. ZÖLLNER, N.
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von
Fructose.
Dtsch. med. Wschr. 24, 46. Jg., 1022 (1968)

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Th., V.	119	107	118	117	116	116	117	115	-	116	-	110
2) St., M.	94	-	101	108	110	106	103	99	-	92	-	91
3) Kl., T.	81	84	86	100	117	115	107	105	-	91	-	83
4) H., M.	111	108	130	114	136	133	135	130	119	129	-	116
5) R., J.	110	117	142	166	154	169	168	160	175	175	142	159
6) R., M.	81	84	93	96	96	96	97	96	-	104	-	95
7) Z., A.	80	96	97	102	101	99	92	95	93	91	82	92
8) M., J.	79	78	82	105	95	106	104	81	-	99	-	97
9) Gr., J.	80	84	89	88	100	97	105	87	-	72	-	80
10) Kr., Th.	80	88	100	108	109	106	102	100	96	100	92	92
Mittelwert $\bar{x}$	97,5	94,0	103,8	110,4	113,4	114,3	112,0	106,8	120,0	106,6	105,0	107,5
Standard- abweichung $\bar{s}_x$	4,85	4,54	6,27	6,73	5,94	7,00	7,55	7,34	18,99	9,00	18,55	7,20

Patient	O _I	O _{II}	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Th., V.	92	95	98	-	102	-	103	122	115	112	118	102
2) St., M.	108	111	110	120	126	-	126	125	121	115	112	116
3) Kl., T.	80	94	96	98	106	108	114	119	113	106	96	105
4) R., J.	84	102	107	108	110	114	115	120	122	125	112	103
5) R., M.	71	90	101	108	109	110	108	110	108	108	97	97
6) Z., A.	80	98	90	102	115	112	110	124	128	126	114	105
7) M., J.	86	88	92	100	99	100	101	104	103	97	95	90
8) Gr., J.	116	93	124	123	102	143	120	137	-	115	-	134
9) Kr., Th.	89	88	89	83	92	86	93	101	98	95	92	89
Mittelwert x̄	89,5	95,4	100,7	105,2	106,7	110,4	110,0	116,8	113,3	111,2	104,5	104,8
Standard-abweichung s _x	4,73	2,47	3,77	4,49	3,28	6,52	3,37	3,77	3,55	3,44	3,68	4,60

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Th., V.	12,6	12,5	15,5	20,5	11,7	14,3	11,5	13,0	-	13,5	-	11,0
2) St., M.	-	16,0	49,0	38,0	19,0	18,0	35,0	20,0	-	20,0	-	11,0
3) Kl., T.	0,0	7,0	37,5	38,0	38,5	36,0	22,0	20,5	-	0,0	-	10,5
4) H., M.	16,0	18,0	16,5	18,0	17,5	17,5	21,5	16,5	14,5	20,0	-	19,0
5) R., J.	4,5	11,0	20,0	19,0	35,5	21,5	11,8	0,0	5,0	22,5	2,0	7,5
6) R., M.	14,0	17,0	22,0	21,0	20,0	22,5	23,0	21,0	-	14,0	-	20,5
7) Z., A.	4,8	1,9	23,0	8,0	7,8	17,0	13,0	13,5	13,5	13,5	11,3	6,0
8) M., J.	2,0	0,0	15,0	13,5	11,5	5,5	5,5	10,0	-	5,0	-	4,0
9) Gr., J.	5,0	4,0	19,0	7,5	11,0	10,0	4,1	6,0	-	5,1	-	4,8
10) Kr., Th.	7,0	6,0	11,8	11,5	10,5	10,4	8,0	13,5	8,0	8,0	6,5	6,0
Mittelwert $\bar{x}$	7,3	9,3	22,9	19,5	18,2	17,2	15,5	13,4	10,2	12,2	6,6	11,6
Standardab- weichung $\bar{s}_x$	1,86	2,05	3,65	3,44	3,36	2,67	3,04	2,12	2,25	2,33	2,8	2,48

Tab. ... LC Insulin in E bei Patienten mit LC nach Fruktose oral

Patient	I	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Th., V.	19,0	17,2	15,1	-	20,9	-	24,0	19,3	21,0	20,0	25,0	21,5	
2) St., M.	4,7	5,7	9,0	12,5	13,5	-	12,7	11,7	10,5	12,5	7,6	6,0	
3) Kl., T.	11,6	5,3	13,0	15,5	24,0	26,7	48,5	26,8	19,5	21,3	7,0	20,5	
4) R., J.	12,5	7,0	8,5	16,0	12,0	12,5	13,0	13,0	15,0	25,0	15,0	13,0	
5) R., M.	7,0	8,0	14,5	19,5	23,5	23,0	17,5	24,5	32,0	24,5	18,0	19,0	
6) Z., A.	11,6	8,5	6,5	9,7	16,9	19,0	15,0	22,0	17,5	19,5	15,0	21,0	
7) M., J.	17,2	10,0	17,2	21,5	24,0	21,0	27,6	12,0	20,5	25,5	14,5	20,0	
8) Gr., J.	9,0	4,5	10,0	8,5	8,0	11,5	7,0	8,0	-	7,0	-	9,0	
9) Kr., Th.	4,0	5,5	6,5	3,25	8,75	9,5	10,5	10,25	12,0	12,0	11,0	9,0	
Mittelwert $\bar{x}$	10,70	7,96	11,10	13,30	16,80	17,60	19,50	16,40	18,50	18,60	13,80	15,40	
Standard- abweichung sx	1,72	1,29	1,30	2,13	2,17	2,46	4,21	2,28	2,36	2,20	1,88	2,05	

P a t i e n t	0 ₁	0 ₂	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Th., V.	467	383	282	239	241	238	218	236	-	315	-	665
2) St., W.	750	812	494	344	303	375	277	303	-	583	-	683
3) Kl., T.	327	358	248	238	208	186	204	218	-	299	-	301
4) H., M.	1032	1367	627	689	706	706	823	833	896	948	-	1097
5) R., J.	450	996	670	630	576	510	504	398	432	446	390	439
6) R., M.	1047	975	570	432	396	430	502	662	-	1049	-	958
7) Z., A.	504	556	464	308	291	216	212	232	249	320	608	912
8) K., J.	472	633	401	234	220	175	196	131	-	135	-	612
9) St., J.	251	262	119	93	126	74	66	83	-	101	-	135
10) W., Th.	617	780	495	406	340	230	326	318	310	262	480	800
Mittelwert $\bar{x}$	598,7	706,2	437,1	361,2	337,7	314,0	332,8	341,4	471,0	445,8	492	680,2
Standardabweichung $\bar{s}_x$	86,83	111,4	55,5	59,44	56,25	60,05	69,5	74,46	74,6	102,3	63,25	97,99

Patient	O ₁											
	O ₁	O ₂	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Th., V.	280	260	280	-	325	-	204	217	248	153	187	180
2) St., M.	727	766	791	1127	712	-	481	312	359	375	671	892
3) Kl., T.	321	409	429	378	415	374	287	307	208	278	319	275
4) Ro., J.	670	770	756	714	604	760	511	400	355	397	296	585
5) Ra., M.	811	934	905	879	746	541	435	267	258	267	479	829
6) Zi., A.	487	620	609	850	831	751	650	528	422	317	426	459
7) Ma., J.	549	391	755	515	723	464	422	496	295	187	240	669
8) Gr., J.	247	199	162	112	226	168	175	118	-	110	-	238
9) Kr., Th.	529	665	680	612	544	536	595	521	307	251	157	293
Mittelwert $\bar{x}$	513,4	557,1	596,3	660,8	569,5	513,4	417,7	351,7	307,7	256,7	346,8	491,1
Standard- abweichung $\bar{s}_x$	67,0	84,4	83,9	110,9	69,4	78,6	55,3	48,0	24,3	33,7	60,5	88,4

P a t i e n t	0 _I	0 _{II}	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) M., Fr.	82	88	82	78	109	136	144	132	-	114	-	90
2) K., R.	80	90	82	84	119	121	118	107	-	91	-	85
3) Kl., Kl.	86	85	92	86	100	92	77	86	-	82	-	85
4) Sch., W.	92	72	100	120	117	98	108	95	84	90	96	97
5) H., H.	96	87	87	92	113	101	105	110	99	92	87	91
6) Pr., E.	96	117	102	108	151	154	151	128	91	95	113	122
7) R., R.	98	106	105	119	133	129	118	111	108	104	115	113
8) Fr., G.	105	98	117	120	124	-	107	103	94	97	94	93
9) St., H.	87	97	97	97	142	213	198	182	146	141	99	95
10) Br., J.	91	106	123	112	109	117	109	119	-	120	-	124
Mittelwert $\bar{x}$	91	95	99	102	122	129	124	117	103	103	100	101
Standard- abweichung $s\bar{x}$	7,23	4,08	4,37	5,11	5,05	12,38	10,54	8,43	9,08	5,36	4,52	4,39

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) M., Fr.	82	91	93	97	101	-	94	95	97	102	105	100
2) K., R.	89	86	91	96	97	-	98	104	105	109	95	98
3) Kl., Kl.	108	110	105	103	107	106	118	117	94	113	109	102
4) Sch., W.	94	87	94	100	99	99	95	99	95	96	96	88
5) H., H.	84	83	83	89	90	93	93	95	94	91	88	91
6) Pr., E.	90	97	96	99	93	99	99	95	101	103	107	101
7) R., R.	83	95	100	105	110	107	109	111	108	108	107	102
8) Fr., G.	103	101	106	112	113	115	109	114	117	115	112	106
9) St., H.	100	99	113	107	108	104	105	123	100	116	107	110
10) Br., J.	72	79	78	72	83	84	87	71	84	85	85	80
Mittelwert $\bar{x}$	91	93	96	98	100	100	101	102	99	103	105	101
Standard- abweichung s_x	3,46	2,96	3,36	3,52	3,03	3,34	2,94	4,89	2,60	3,21	5,66	4,61

Insulin in % bei Normalpersonen nach Fruktose ~~12~~avenös

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) M., Fr.	6,5	7,5	45,0	54,0	24,5	53,0	60,5	40,5	-	34,5	-	14,5
2) W., P.	10,0	13,0	36,0	32,0	43,0	34,0	28,5	19,5	-	14,0	-	11,0
3) Kl., Kl.	8,6	9,5	23,5	14,0	12,5	11,0	12,0	11,0	-	10,5	-	12,5
4) S-h., W.	0,0	0,0	35,5	27,5	19,5	17,0	15,0	1,0	0,5	2,5	0,0	0,8
5) W., H.	1,5	0,0	5,5	9,5	4,5	12,0	6,5	7,3	1,0	6,5	7,0	1,0
6) Pr., E.	4,3	4,5	23,3	12,2	18,0	20,5	14,0	12,8	5,0	7,5	3,5	4,5
7) R., R.	2,0	6,5	14,3	17,0	15,0	8,0	10,5	4,5	6,5	5,7	5,5	5,3
8) Fr., G.	7,5	8,5	72,0	31,5	34,0	-	19,0	13,0	12,5	9,5	12,5	12,0
9) St., H.	11,0	8,5	21,5	15,0	33,0	44,5	43,0	37,5	24,0	17,5	4,5	6,0
10) Br., J.	10,0	11,0	9,0	10,5	9,0	10,0	11,5	14,0	-	13,0	-	14,5
Mittelwert $\bar{x}$	6,1	6,9	28,6	22,3	21,3	23,3	22,0	16,2	8,2	12,12	5,8	8,2
Standardab- weichung $\bar{s}_x$	1,25	1,36	6,21	4,42	3,86	5,5	5,4	4,12	3,61	2,84	1,69	1,67

Insulin in Δ bei Normalpersonen nach Fruktose oral

Tasken	01	011	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) 6., Fr.	3,5	1,5	4,5	4,0	2,5	-	4,5	4,5	4,2	7,2	6,5	3,0
2) 7., R.	6,5	4,5	4,0	7,0	2,5	-	6,0	6,3	4,5	8,5	5,0	2,5
3) 8., R.	4,5	10,5	9,0	7,0	4,0	13,0	11,5	13,2	22,0	24,2	17,0	13,0
4) 9., R.	7,5	4,5	5,5	11,5	12,5	11,5	9,2	7,0	10,5	7,5	5,0	7,3
5) 10., R.	4,0	1,5	6,5	4,2	3,0	0,0	4,0	4,0	5,5	6,2	6,0	2,3
6) 11., R.	2,5	7,5	2,5	4,8	4,5	4,5	2,0	8,0	1,5	3,7	5,0	3,5
7) 12., R.	5,5	4,5	6,0	7,0	12,0	7,0	6,0	2,5	7,5	5,0	5,5	8,0
8) 13., R.	0,0	12,5	14,5	15,5	18,0	17,5	16,5	19,0	17,0	17,0	16,5	16,0
9) 14., R.	8,5	9,0	4,0	7,5	7,0	6,0	6,5	11,0	8,5	9,0	14,0	9,0
10) 15., R.	11,7	5,1	7,9	8,0	8,2	4,8	5,4	5,7	7,5	7,5	8,2	8,5
Mittelwert $\bar{x}$	6,4	5,7	6,4	6,1	6,4	8,2	7,2	9,8	10,5	9,0	8,8	7,3
Standardabweichung s_x	1,37	1,18	1,05	1,63	1,72	2,22	1,21	2,02	2,92	1,81	1,51	1,43

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) M., Fr.	282	490	441	357	315	282	273	254	-	176	-	271
2) K. R.	183	154	173	160	173	199	181	164	-	139	-	143
3) Kl., Kl.	262	289	211	194	216	224	274	221	-	237	-	382
4) Sch., W.	109	169	153	127	160	82	98	105	112	100	110	170
5) H., H.	470	608	440	316	227	277	257	232	214	264	563	888
6) Pr., E.	147	211	160	137	112	104	114	64	93	73	151	404
7) R., R.	200	219	221	200	176	163	156	167	-	149	309	470
8) Fr., G.	505	793	458	391	179	-	20	100	89	210	461	576
9) St., H.	634	548	519	299	280	241	274	137	38	74	148	391
10) Fr., J.	182	249	115	101	132	152	159	184	-	190	-	412
Mittelwert $\bar{x}$	297,4	373,0	289,1	227,2	197,0	191,0	169,6	162,8	109,0	161,2	267,5	410,7
Standardabweichung s_x	55,9	69,0	49,0	32,2	20,2	23,8	24,6	19,6	28,9	20,9	75,4	67,4

Patient	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) M., Fr.	256	385	395	614	-	-	317	275	250	251	-	239
2) W., R.	302	314	272	244	217	-	221	192	264	184	138	150
3) M., K1.	319	337	337	300	319	385	272	252	265	252	266	267
4) Sch., W.	155	206	240	175	161	200	119	176	125	151	153	171
5) W., W.	180	358	457	360	394	337	270	178	141	110	167	406
6) W., F.	148	381	414	454	474	408	421	462	416	379	193	191
7) W., R.	55	172	191	202	226	139	172	110	103	112	163	303
8) W., W.	429	840	815	872	826	730	649	519	474	437	350	376
9) W., W.	349	431	513	692	480	553	707	394	313	307	92	135
10) F., J.	120	143	138	193	104	155	153	114	116	133	139	219
Mittelwert $\bar{x}$	252,3	356,7	374,2	430,4	355,0	363,0	330,1	267,1	246,7	231,6	185,0	246,8
Standardabweichung $\bar{sx}$	51,3	61,9	61,9	86,4	73,6	72,6	64,3	45,6	40,7	36,2	26,8	29,0

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Gr., J.	106	101	227	225	-	209	197	175	-	135	-	-
2) Kr., Th.	86	92	269	252	236	213	199	176	-	133	-	111
3) St., M.	80	92	222	216	207	182	164	147	-	110	-	87
4) Kl., T.	87	92	235	213	172	148	128	114	-	93	-	87
5.) M., J.	88	88	249	221	216	211	182	180	-	155	-	82
6) H., H.	115	113	271	264	245	235	219	185	-	133	-	87
7) Kr., K.	85	90	234	222	209	196	186	169	-	143	-	87
Mittelwert $\bar{x}$	92	95	243	230	214	199	182	164	-	127	-	82
Standardabweichung $\bar{sx}$	4,86	3,30	7,45	7,39	10,46	10,50	11,06	9,61	-	8,99	-	4,54

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Gr. J.	77	75	97	101	107	118	122	119	-	91	-	86
2) Kr. Th.	90	81	101	113	128	136	150	164	-	117	-	
3) St. M.	77	75	88	104	107	118	122	135	-	111	-	
4) Kl. T.	82	90	126	131	141	147	137	112	-	94	-	
5) M. J.	92	90	81	119	119	164	159	174	-	100	-	
6) H. H.	108	98	112	126	151	161	166	173	-	153	-	
7) Kr. K.	84	92	107	120	140	-	164	183	-	175	-	
Mittelwert $\bar{x}$	87	85	101	116	130	140	147	151		136		95
Standardab- weichung $\bar{sx}$	4,10	3,36	5,69	4,16	6,55	8,26	7,42	10,91		13,16		4,58

P a t i e n t	O_I	O_{II}	10	15	20	25	30	40	50	60	90	
1) Gr., J.	2,0	1,5	15,0	17,5	15,0	18,0	13,0	10,5	-	11,0	-	8,5
2) Kr., Th.	9,5	13,5	20,5	29,5	18,5	30,5	22,5	23,0	-	13,5	-	
3) St., M.	9,5	7,0	40,5	32,5	38,0	27,0	37,5	28,0	-	30,5	-	
4) Kl., T.	9,5	4,5	37,5	37,0	26,0	24,0	25,5	19,0	-	6,5	-	12,5
5) M., J.	8,0	9,0	44,0	25,5	29,0	28,0	37,0	25,0	-	24,0	-	1,0
6) H., H.	48,0	34,5	110,0	100,0	113,0	122,0	118,0	118,0	-	95,0	-	50,0
7) Kr., K.	20,0	22,5	80,0	80,0	80,0	80,0	85,0	83,0	-	62,0	-	23,0
Mittelwert $\bar{x}$	15,2	13,2	49,6	46,0	45,6	47,0	48,3	43,7	-	35,2		18,0
Standard- abweichung $\bar{s}_x$	5,82	4,38	12,79	11,81	13,92	14,76	14,57	15,31	-	12,22	-	5,81

P a t i e n t	0 _I	0 _{II}	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Gr., J.	2,0	4,0	14,0	20,5	18,5	24,5	24,0	20,0	-	7,5	-	5,0
2) Kr., Th.	6,0	8,0	11,5	13,5	14,5	25,0	30,0	32,0	-	31,0	-	7,5
3) St., M.	12,0	9,5	20,5	23,5	28,5	31,0	33,5	46,0	-	33,0	-	11,5
4) Kl., T.	6,5	6,0	32,0	44,0	45,0	64,0	34,5	18,5	-	11,5	-	7,0
5) M., J.	7,5	11,0	24,5	49,0	64,5	-	65,5	73,0	-	41,0	-	12,0
6) H., H.	44,5	33,0	35,5	68,5	78,5	85,0	82,0	95,0	-	90,0	-	47,0
7) Kr., K.	7,5	11,0	24,5	49,0	64,5	-	65,5	73,0	-	41,0	-	12,0
Mittelwert $\bar{x}$	12,2	11,7	23,2	38,2	44,8	45,9	47,8	51,0	-	36,4	-	14,5
Standard- abweichung $\bar{sx}$	5,49	3,67	3,32	7,45	9,51	12,22	8,55	11,26		10,27		5,51

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Gr., J.	524	603	503	322	220	185	135	80	-	722	-	305
2) Kr., Th.	497	614	865	808	735	658	597	536	-	490	-	635
3) St., M.	553	884	796	436	309	198	163	155	-	272	-	832
4) Kl., T.	270	264	188	156	143	146	133	147	-	130	-	235
5) M., J.	589	542	380	260	197	171	138	122	-	106	-	211
6) H., H.	853	979	860	815	753	700	602	458	-	329	-	553
7) Kr., K.	1184	1532	1399	1553	1078	798	783	712	-	395	-	884
Mittelwert $\bar{x}$	638	774	713	621	490	408	364	315		349		522
Standardabweichung $\overline{sx}$	111	154	150	183	137	111	107	94		81		105

P a t i e n t	0 I	0 II	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120
1) Gr., J.	121	198	198	235	134	134	83	47	-	37	-	125
2) Kr., Th.	563	866	879	864	773	707	610	449	-	206	-	165
3) St., M.	480	556	678	805	662	634	542	322	-	119	-	327
4) Kl., T.	337	311	359	345	301	244	188	178	-	202	-	355
5) M., J.	480	942	994	797	523	-	330	195	-	113	-	239
6) H., H.	743	757	830	856	865	798	770	657	445	222	329	463
7) Kr., K.	584	968	1031	1102	1146	1075	968	745	-	355	-	346
Mittelwert $\bar{x}$	472	656	709	714	629	598	498	370		179		288
Standard- abweichung $\bar{s}_x$	75	116	121	117	130	144	120	98		38		44

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. Kurt Kopetz, der diese Arbeit stets mit Rat und Hilfe förderte sowie Herrn Professor Dr. Buchborn, der diese Arbeit ermöglichte.

Für die gute Zusammenarbeit und Hilfe im Labor möchte ich mich bei Frau Christine Eitschberger bedanken

LEBENS LAUF

- 29.6.1948 Geboren in Griesbach/Bayern als Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Josef Dörfler und seiner Ehefrau Hedwig geb. Söldner.
- 1954 - 1958 Besuch der Volksschule in Griesbach.
- 1958 - 1967 Besuch der mathematischen-naturwissenschaftlichen Gymnasien in Pocking und Pfarrkirchen.
- Juli 1967 Erlangung des Reifezeugnisses am mathematischen-naturwissenschaftlichen Gymnasium Pfarrkirchen.
- November 1967 Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Ludwigs-Maximiliansuniversität München.
- 19.12.1972 Approbation als Zahnärztin
- 1.2.1973 -
1.10.1973 Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in allgemein-zahnärztlicher Praxis.
- 1.10.1973 -
auf weiteres Tätigkeit als Ausbildungsassistent Zahnarzt
- Ausbildungsziel: Fachzahnarzt für Kieferorthopädie
- 18.2.1975 Rigorosum

